UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1940-1941. — N° 13

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE CRITIQUE DE LA THÉORIE DES ANTIHORMONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 10 mars 1941

PAR

Pierre-Marie-Camille OUDET

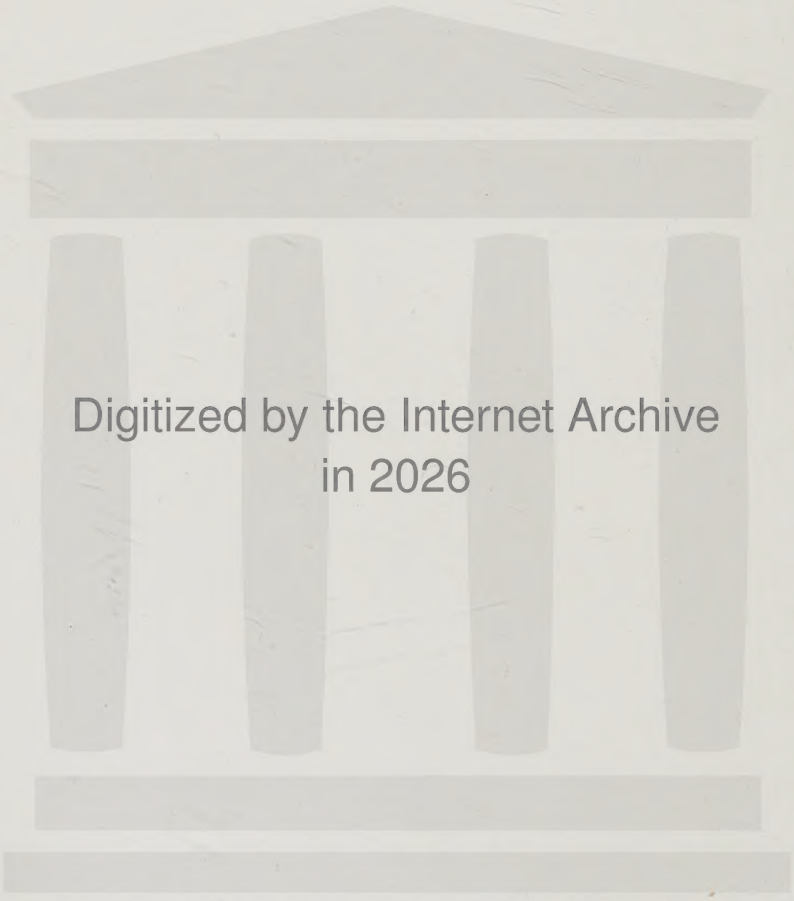
Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg
Ancien interne des Hôpitaux de Strasbourg
Né à MOHON (Ardennes), le 26 août 1909

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1941


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0006

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1940-1941. — N° 13

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE CRITIQUE DE LA THÉORIE DES ANTIHORMONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 10 mars 1941

PAR

Pierre-Marie-Camille OUDET

Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg
Ancien interne des Hôpitaux de Strasbourg
Né à MOHON (Ardennes), le 26 août 1909

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	N.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	N.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Patho'ogie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	N.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	N.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY, CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	MAGENDIE.
Physiologie	FRANCK.	id.	POUYANNE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	MAHON.
id.	DE GRAILLY	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	AURIAC.
id.	SARIC.	Chimie générale pharmacent. et toxicologie	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

LE SOUS-LIEUTENANT PAUL OUDET

DES CHARS DE COMBAT

MORT POUR LA FRANCE (JUIN 1940)

A MA FIANCÉE

A MES PARENTS

A MES CAMARADES DE COMBAT DU 154e R. I. F.

A CEUX QUI SONT TOMBES

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE STRASBOURG

A MES MAITRES D'INTERNAT

Au Professeur Paul ROHMER

A LA MEMOIRE

du Professeur Prosper MERKLEN

Les trois années qui je passai sous sa direction furent les plus fructueuses parmi celles de mes études. L'émotion avec laquelle j'évoque son souvenir est le témoin de ma gratitude envers ce Maître si vénéré.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HISTOLOGIE

Au Professeur Max ARON

Qui inspira le sujet de ce travail et en guida l'exécution.

Au Professeur Pol BOUIN

Qui si souvent, et avec tant de bonté, me prodigua ses conseils.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui a eu l'extrême bonté d'accepter la présidence de cette thèse.

Je dédie tout particulièrement cette thèse et l'étude scientifique qu'elle contient :

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Les épreuves traversées et l'éloignement n'émoussent point mon respectueux attachement et mon extrême gratitude à leur égard. Ces sentiments s'en trouvent au contraire renforcés et accrus au point que les mots ne les peuvent plus traduire. Mon plus vif désir est que, dans l'avenir, ils en puissent ici trouver le témoignage.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE CRITIQUE DE LA THÉORIE DES ANTIHORMONES

AVANT-PROPOS

Le présent travail sur la théorie des antihormones ne représente plus que les restes de celui que nous avons primitivement réalisé sur le même sujet. En août 1939, ayant achevé un ensemble expérimental auquel nous consacrâmes quatre années, et réuni une assez abondante bibliographie, nous avions entrepris la rédaction lorsque la guerre nous surprit, aggravée pour nous par la totale évacuation de Strasbourg. Nos documents, d'abord égarés, purent nous parvenir. Mais un sort malheureux voulut qu'en juin 1940, après avoir dû nous séparer de toutes nos notes et de tous nos protocoles expérimentaux, ne gardant plus sur nous que notre rédaction alors complète, dans un moment de découragement, peut-être légitime, nous abandonnions celle-ci sur le champ de bataille. Deux à trois semaines plus tard, des mains amies y ramassèrent notre document, mais en quel état ! Seules nous restaient la bibliographie, encore qu'y manquassent une vingtaine de références, et la partie initiale, ayant trait aux travaux de Collip et de ses collaborateurs. C'est ainsi que nous avons perdu irrémédiablement

tout ce qui avait trait aux travaux des auteurs français et étrangers, et notre regret va principalement à ceux de A. S. Parkes et I. W. Rowlands, du National Institute for Medical Research de Londres, la contribution de ces deux auteurs étant aussi remarquable par l'importance des faits établis par eux que par l'exceptionnelle maîtrise de leur méthode expérimentale. Nous osons affirmer que c'est à eux que l'on doit les plus belles recherches provoquées par la théorie des antihormones, et nos modestes travaux sont loin d'avoir l'ampleur et l'élégance des leurs. Nous avons, en outre, perdu sans recours les résultats de nos recherches sur le parallélisme entre des inhibitions *in vivo* et des floculations *in vitro*, et aussi la note signalée à notre référence 118. Il ne nous reste guère de nos expériences faites avec de l'extrait de muscle qu'une courbe, importante il est vrai, retrouvée sur le bord d'une route, lavée par la pluie, décollée de la feuille de texte. Au reste, toute reconstruction eût été impossible si nous n'avions mis en lieu sûr nos tirés à part de la Société de biologie.

Mais en présentant ce travail, mutilé et néanmoins achevé, résultat d'heures parfois longues et malgré tout aimées, il nous est un profond sujet de tristesse. Nous eussions tant souhaité offrir cet achèvement, aussi pauvre soit-il, à nos Maîtres de l'Institut d'histologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, en témoignage de notre très fidèle et respectueux attachement : au professeur M. Aron, qui, avec une inlassable patience, nous inspira et nous guida; au Professeur P. Bouin, qui nous prodigua tant de conseils. Les circonstances actuelles nous imposent, hélas ! des isolements qui ne sont pas les moins pénibles de nos épreuves.

INTRODUCTION

La théorie des antihormones semble aujourd'hui avoir perdu le caractère quelque peu sensationnel qu'elle acquit si vite en 1934 après les premières publications de Collip. Quoi qu'il en soit des diverses fortunes rencontrées par cette théorie et quel que soit le crédit qui lui est maintenant accordé, elle occupe et, croyons-nous, occupera longtemps encore une place non négligeable dans l'étude des corrélations endocrines. Non pas tant par suite de l'incontestable originalité primordiale de cette théorie ni des controverses soulevées par son seul énoncé. L'importance de la théorie des antihormones résiderait plutôt dans les nombreux travaux qu'elle suscita, dans les données nouvelles dont elle provoqua la découverte et qui, à l'heure actuelle, ne peuvent être détachées du cadre de discussion de la théorie de Collip. L'intérêt est donc double : intérêt spéculatif de la simple théorie des antihormones; intérêt, ensuite, des faits versés au débat et de ceux-là aussi qui, rencontrés au hasard de la recherche et privés de valeur dialectique, méritent en eux-mêmes d'être relevés.

Les antihormones étant considérées comme des hormones réglant l'activité des sécrétions préhypophysaires, se comportant à leur égard comme des antagonistes, le problème de leur existence semble depuis longtemps résolu par la négative, ou du moins il ne semble pas que les connaissances actuelles en endocrinologie postulent l'existence des antihormones. Telle est l'opinion de la très grosse majorité des auteurs. Aussi peut-il paraître étrange d'étudier des substances dont le moins que l'on puisse dire est qu'elles appartiennent au domaine de l'hypothèse pure. Nous en convenons, mais obéirons à d'autres considérations.

La question des antihormones est intéressante au point de

vue général, et la réponse qui lui est apportée aujourd'hui présente une certaine valeur par elle-même et par les éléments qui la motivent. D'autre part, le débat est encore trop récent et les travaux consacrés aux sérums protégeant contre l'action des hormones relèvent toujours de l'étude des antihormones. Il est bien difficile de les grouper sous une autre rubrique, de leur donner un autre cadre. Nous avouerons enfin un dernier mobile : la théorie des antihormones intrigua hautement dès l'origine tous ceux qui, de loin ou de près, s'intéressaient à l'endocrinologie. Très vite un chapitre lui fut consacré dans les ouvrages traitant de cette branche de la biologie. Les opinions se firent de plus en plus réticentes; mais un exposé, même incomplet, du débat paraît encore opportun.

Toutefois, et nous insistons sur ce point, le côté scholastique du problème n'est pas le côté essentiel. On n'a pas tout dit lorsqu'on a décidé de refuser le droit de cité aux antihormones. Il existe de nombreux faits, soit passés inapperçus avant les travaux de Collip et de ses collaborateurs, ou bien dont la découverte a été provoquée par ces travaux. Ces faits ont indiscutablement une valeur scientifique; valeur négative peut-être dans l'ordre de la discussion; mais bien plus une valeur positive dans l'ordre de la connaissance. D'autre part, plusieurs découvertes suscitées par l'étude des protections antihormonales sortent du cadre de cette étude. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, qu'ont pu être obtenus non seulement des sérums inhibiteurs, mais encore des sérums augmentant l'action des principes préhypophysaires. Nous pouvons dire, par conséquent, que l'étude des antihormones a été largement dépassée, ce qui montre combien a été riche en conséquence la théorie de Collip.

Notre exposé sera divisé en trois parties principales :

I. — Dans la première, nous nous proposons de rapporter les travaux de l'école de Collip et, à la lumière des textes

de cet auteur, nous montrerons comment et avec quelle ampleur fut originellement posé le problème des anti-hormones.

II. — Dans la seconde, nous ferons l'exposé de nos propres travaux, dont la plus grande partie a déjà été présentée à la Société de biologie de Strasbourg et publiée dans les *Comptes rendus des séances de la Société de biologie* des années 1936, 1937, 1938, 1939.

III. — Dans la troisième, nous énoncerons nos conclusions, nous efforçant de les harmoniser avec les opinions généralement régnantes en la matière. Ces conclusions ont été approuvées par nos Maîtres de l'Institut d'histologie de Strasbourg, et particulièrement par le Professeur M. Aron. Elles ne nous sont d'ailleurs pas personnelles, la grande majorité des auteurs les partageant.

PREMIERE PARTIE

LA THEORIE DES ANTIHORMONES D'APRES LES TRAVAUX DE COLLIP ET DE SES COLLABORATEURS

Nous diviserons en deux sous-titres l'exposé de la théorie de Collip. Tout d'abord nous rapporterons les bases expérimentales. En second lieu, nous ferons l'énoncé proprement dit de cette théorie.

I. — *Bases expérimentales de la théorie des antihormones.*

A. — Etat réfractaire ou accoutumance aux injections répétées d'extrait hypophysaire.

Du point de vue expérimental, selon aussi les publications de Collip, la théorie des antihormones n'est pas entièrement neuve. Les faits qui en amenèrent la conception étaient connus depuis quelques années. Il s'agit du phénomène d'accoutumance, appelé aussi état réfractaire, aux injections longuement répétées d'extrait préhypophysaire. Sitôt que ces extraits furent employés par les biologistes, l'étude élémentaire de leur activité entraîna la multiplication des injections chez un même animal. Les injections d'extrait préhypophysaire furent répétées à intervalles réguliers en vue d'établir si les effets de chaque injection se surajoutaient. Mais, passé les premiers jours du traitement, on n'observa pas d'addition; au contraire, les effets s'atténuaient à mesure que le traitement était prolongé. Ce phénomène fut observé tant pour la gonadostimulation que pour la thyréostimulation. Les travaux de Zondek, d'Aron, de Loeb et

Basset en témoignent. L'unanimité des expérimentateurs le reconnut par la suite, quel que fût le procédé employé dans l'appréciation des activités ovariennes ou thyroïdiennes.

1° Thyroïde.

Pour l'histologiste, la thyroïde est profondément bouleversée par l'action des extraits hypophysaires. L'épithélium glandulaire augmente considérablement de hauteur, présente des mitoses. La colloïde vésiculaire est creusée de vacuoles de résorption; elle diminue de volume et peut disparaître. La glande prend progressivement un aspect trabéculaire. Parallèlement à ces transformations, la thyroïde augmente de poids et de volume et, fait fondamental, le métabolisme de base de l'animal augmente considérablement.

Mais si les injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, quotidiennes ou biquotidiennes, sont répétées, après le dixième jour du traitement on observe une régression de tous ces signes et le retour aux apparences de la normale. Le métabolisme de base retombe à son niveau antérieur. L'épithélium s'aplatit, les vésicules se remplissent, les vacuoles de résorption disparaissent. Seule persiste pendant assez longtemps une hypertrophie de l'organe.

Le parallélisme que nous décrivons entre les signes d'hyper ou d'hypofonctionnement de l'appareil thyroïdien peut n'être pas évident. Cela tient aux animaux de laboratoire utilisés. La thyroïde du rat, par exemple, possède normalement tous les signes microscopiques d'hyperactivité et se prête donc mal aux observations histologiques, le cobaye impubère étant l'animal de choix pour de telles observations. Or le rat est très souvent utilisé dans les mesures de métabolisme, et certains auteurs ont cru à des divergences entre les données de l'histologie et celles du métabolisme de base. Le parallélisme des résultats enregistrés en des expériences analogues par chaque méthode utilisée sur l'animal qui lui est le plus propre montre que cette divergence n'est qu'apparente.

L'état réfractaire créé par un traitement prolongé n'est pas absolu. Il est deux moyens de le forcer. L'augmentation de la dose injectée entraîne, dans les premières semaines, un renouveau de l'activité thyroïdienne; mais ce renouveau, lui aussi, est labile. Et plus le traitement est intense et prolongé, plus il est difficile de forcer l'inertie thyroïdienne. Il semble bien aussi que si l'on dispose de deux extraits très différents dans leur préparation, l'état réfractaire causé par un de ces extraits ne vaut pas forcément pour l'autre. Toutefois le détail de ce dernier point n'est pas absolument éclairci. Nous avons des raisons de croire que l'aspect de spécificité d'un état réfractaire s'estompe si le traitement dure deux mois ou plus.

L'école de Montréal reprit ces notions et précisa quelques points de l'état réfractaire de l'appareil thyroïdien [14]. Ainsi [8], après deux à trois semaines de traitement, le métabolisme du rat rejoint la normale, puis continue à descendre et rejoint le métabolisme de base de rats hypophysectomisés. Chez des animaux longuement traités, l'état réfractaire n'est pas forcé lorsqu'on injecte une dose huit fois plus forte que celle injectée chaque jour antérieurement.

2° Ovaire.

Des études comparables faites sur l'ovaire ont révélé des phénomènes similaires. Le bouleversement ovarien qui suit les premières injections d'extrait hypophysaire régresse par la suite. Passé un mois de traitement, le rut réapparaît, l'hypertrophie thécale involue, les follicules diminuent de volume, seuls persistent des restes de faux corps jaunes. Le poids de l'ovaire, qui avait considérablement augmenté au début, revient à sa valeur originelle.

Collip et ses collaborateurs [23, 24] ont également repris l'étude de l'accoutumance ovarienne. Douze rates injectées d'A. P. L. (1) ont des ovaires sub-normaux après quatre mois

(1) A. P. L., abréviation de « anterior pituitary like hormone », désigne des extraits gonado stimulants préparés à partir de l'urine de femme enceinte.

de traitement : ces ovaires ont le poids de ceux des témoins et sont même parfois au-dessous de ceux-ci. Histologiquement, ils présentent de nombreux faux corps jaunes en voie de disparition. Enfin, à ce stade, les ovaires sont insensibles à de fortes injections d'A. P. L. D'autre part, des rates chez qui est pratiquée quotidiennement pendant 68 jours l'implantation de 1 ou 1 1/2 hypophyse de rat ont des ovaires de poids normal.

L'état réfractaire de l'ovaire semble nettement spécifique de la méthode qui l'a fait naître. En effet [24], si les rates accoutumées aux implantations d'hypophyse sont traitées par l'A. P. L., leurs ovaires augmentent considérablement de taille. Et inversement [23], des ovaires de rates impubères accoutumées à l'A. P. L. par un traitement de quatre mois réagissent à l'extrait ammoniacal d'hypophyse antérieure de porc : les injections d'A. P. L. étant poursuivies, en 14 jours d'injections quotidiennes d'extrait hypophysaire on obtient des ovaires énormes renfermant de nombreux et récents faux corps jaunes.

3° Conclusion.

Les faits qui viennent d'être rapportés éclairent la notion d'état réfractaire. Nous verrons que cette notion a été étendue aux autres principes du lobe antérieur de l'hypophyse. Ce qui concerne l'ovaire et la thyroïde nous importe seul pour le moment. L'accoutumance est donc :

a) *Progressive :* inapparente au début, elle croît jusqu'à masquer la sommation des effets observés dans les premiers jours d'un traitement;

b) *Intense :* après deux mois ou davantage d'injections répétées, l'état réfractaire est sensiblement absolu dans les limites habituelles de l'expérimentation et pour les méthodes dont nous disposons pour mesurer l'action d'un extrait;

c) *Spécifique :* en ce sens qu'elle est, dans une certaine mesure, liée à la technique employée pour la faire naître.

B. — Action du sérum des animaux accoutumés aux injections d'extrait hypophysaire.

Cherchant quelle cause attribuer à l'état réfractaire, Collip et ses collaborateurs ont eu le très grand mérite d'entreprendre l'étude du sérum des animaux présentant un tel état. Cette étude se révéla très riche d'enseignements. Elle porta principalement sur la résistance à la gonado et à la thyréostimulation.

1° Résistance a la thyréostimulation [9, 14].

Soit un lot de rats traités pendant six à huit semaines par un extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Ces rats sont saignés et leur sérum est séparé. Ce sérum est injecté à des rats hypophysectomisés, partant plus sensibles à des injections d'extrait hypophysaire. Les injections sont faites à la dose de deux fois 1 cm^3 pendant trois jours. Dans la même période, ces rats reçoivent chaque jour 200 doses minima effectives d'extrait hypophysaire. Le métabolisme de base des animaux ainsi traités est sensiblement normal, alors qu'il est de + 20 % chez les témoins n'ayant pas reçu de sérum.

On devine aisément l'importance de cette expérience, tant du point de vue expérimental qu'en ce qui concerne les résultats obtenus. Les auteurs ont poursuivi leurs recherches et admis que :

a) les extraits salins de foie et de rate de l'animal accoutumé agissent comme son sérum;

b) le sérum de rat ou de cheval normal n'est pas inhibiteur;

c) la neutralisation de l'effet thyréostimulant se retrouve lorsqu'on teste le sérum sur un animal normal au lieu d'employer un animal hypophysectomisé;

d) les animaux protégés contre la thyréostimulation voient leur métabolisme de base augmenter sous l'influence d'extrait thyroïdien.

Anderson et Collip ont été ainsi amenés à penser que le sérum des animaux résistant à la thyréostimuline préhypophysaire renferme une substance antithyréostimulante. Ils se sont alors adressés à un animal gros producteur de sérum, en l'espèce une jument de 15 ans dont, avant tout traitement, il a été constaté que le sérum n'avait aucun pouvoir inhibiteur. Cette jument reçoit de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse par voie intraveineuse quotidiennement. Après quatre semaines de ce traitement, il est établi que :

a) 2 cm³ de sérum inhibent 10 doses minima effectives sur le métabolisme basal d'un rat hypophysectomisé;

b) le sérum de la jument traitée diminue le métabolisme de base du rat normal;

c) le sérum inhibe l'élévation du métabolisme de base due aux implantations d'hypophyse;

d) le pouvoir inhibiteur augmente avec la dose d'extrait hypophysaire injectée chaque jour à la jument productrice de sérum;

e) les auteurs constatent enfin que la substance à laquelle serait dû le pouvoir inhibiteur est de solubilité analogue à celle de l'insuline, précipitée par l'acétone à 92 % et soluble dans l'acétone à 66 %.

2° Résistance a la gonadostimulation [22, 11].

Selye, Bachman, Collip et Thomson ont également recherché si la résistance à la gonadostimulation était due à une « hormone spécifique inhibitrice » ou simplement à l'insensibilité du tissu ovarien.

Cinq rates reçoivent par voie sous-cutanée, quotidiennement, 100 unités-rate d'A. P. L. pendant huit mois. A la fin du traitement, ces animaux et 7 autres rates non traitées, de même taille, reçoivent 100 unités-rats d' A. P. L. par injection intraveineuse. Tous les animaux sont sacrifiés une heure après cette injection. Le sang de chaque animal est recueilli séparément et injecté pendant trois jours à la dose

de 1 cm³ 5 chaque jour à des rates impubères de 21 jours. Le sang des animaux non traités provoque la formation de faux corps jaunes chez les rates impubères, tandis que celui des animaux traités pendant huit mois par l'A. P. L. n'en produit pas. L'A. P. L. disparaît donc plus rapidement du sang des animaux insensibles à l'A. P. L. que du sang des animaux neufs.

Des études destinées à compléter les résultats de cette première expérience il ressort que :

a) L'A. P. L. et le sang des animaux réfractaires étant injectés séparément aux rates impubères, on observe une nette inhibition des effets de l'A. P. L.;

b) L'état réfractaire survit aux injections qui l'ont créé. Il s'estompe cependant après plusieurs semaines d'interruption dans le traitement. Mais il suffit alors de quelques nouvelles injections pour le réveiller.

c) Le lapin, la rate ovariectomisée, se prêtent également à la préparation de substances antigonadotropes.

II. — *Théorie des antihormones.*

Les faits expérimentaux que nous venons de rapporter, et dont on a pu remarquer l'enchaînement, ainsi que la cohésion, sont la base de la théorie des antihormones. Pour l'exposé de cette théorie, nous allons faire de larges emprunts à l'article publié par Collip en 1934 dans le *Journal of Mount Sinai Hospital* [12];

« Les gens s'occupant d'endocrinologie ont été vivement frappés par le fait que beaucoup d'animaux de laboratoire et certains malades présentent une réaction diminuée ou une augmentation de la résistance ou un état réfractaire transitoire quand on leur injecte pendant une longue période un extrait glandulaire. Par ailleurs, nous avons pu observer que certains animaux et certains malades non traités antérieurement présentent un état réfractaire à un produit glan-

dulaire reconnu comme actif. Il suffit de songer au fait que l'hormone parathyroïdienne ne change que faiblement la calcémie chez le lapin ou chez les malades qui ne réagissent pas à des doses énormes d'extrait thyroïdien. Nous avons été vivement surpris de trouver que des animaux soumis à des expériences prolongées (injections biquotidiennes) ne donnaient aucune réponse métabolique primitive, mais présentaient même un abaissement de leur métabolisme de base analogue à celui d'un animal hypophysectomisé. Les glandes thyroïdes de ces animaux injectés chroniquement deviennent atrophiques et l'hormone thyréotrope est absente de leur propre hypophyse.

» Plusieurs possibilités se présentent :

» 1° la glande thyroïde développe-t-elle une immunité vis-à-vis de l'hormone injectée ?

» 2° Y a-t-il un mécanisme inhibiteur mis en action par la stimulation continuelle due à l'hormone thyréotrope ?

» 3° Les extraits purifiés contiennent-ils un véritable principe inhibiteur présentant une latence avant de manifester ses effets ?

» A la lumière de nos récentes expériences, la seconde question semble la plus logique. Anderson et moi avons pu montrer de la façon la plus positive que le sérum d'un rat résistant à l'hormone thyréotrope contient une substance que nous nous proposons d'appeler hormone antithyréotrope, qui, injectée à des rats normaux, leur confère pendant un certain temps une résistance à l'effet élévateur de l'hormone thyréotrope sur le métabolisme de base.

» Par ailleurs, nous avons étendu nos recherches à d'autres espèces et nous avons produit la substance hormonale antithyréotrope dans le sang du lapin, de la chèvre, du chien et du cheval par des injections quotidiennes de quantités définies d'extrait thyréotrope. Le Docteur K. Bachman a obtenu des résultats négatifs en employant la réaction de fixation du complément et le test de précipitation. Ceci nous

a encouragé à produire un extrait sans protides à partir du sang antithyréotrope. Cela fut parfaitement réalisable, et maintenant existent des extraits hormonaux antithyréotropes concentrés et hautement actifs.

» Nous avons admis comme hypothèse de travail que les antihormones sont présentes dans le sang d'un sujet normal. Si cela est vrai, la production de quelques-unes de ces substances antihormonales peut être considérée comme une augmentation de la substance ou des substances normalement présentes. Cette hypothèse est particulièrement séduisante, car elle permet d'expliquer des faits tels que la grande différence dans la réponse d'espèces animales variées aux hormones, ainsi que les variations plus faibles des réponses à l'intérieur d'une espèce. Le cas extrême est représenté par l'animal hypophysectomisé, car il présente non seulement une absence de l'hormone thyréotrope, le siège de sa production ayant été détruit, mais une diminution de la substance antithyréotrope, ce qui se traduit indirectement par une sensibilité exagérée à l'hormone thyréotrope. Il est possible, sous ce rapport, que beaucoup d'états hypoglandulaires apparents soient dus à une élévation du seuil antihormonal.

» La détection d'une antihormone dans le sang est déjà possible dans le cas d'une substance antithyréotrope. Un des corollaires les plus importants de la théorie de la réponse inverse est que le taux d'une hormone est relié directement au taux d'antihormone correspondante. La démonstration d'un état hyperhormonal associé à une réceptivité diminuée à l'hormone injectée implique la coexistence d'un état hyperantihormonal. On peut trouver une analogie entre une solution hautement tamponnée qui présente de faibles variations de pH quand on l'additionne de faibles quantités d'acide ou d'alcali et la résistance d'un animal aux hormones. Cette résistance se présente comme bien tamponnée par un système de substances hormonales et antihormonales à un niveau très élevé. Que l'effet de faibles doses

d'hormone soit plus grand quand les concentrations d'hormone et antihormone sont faibles que lorsque ces concentrations sont fortes ne doit pas être surprenant. Dans beaucoup d'antagonismes physiologiques entre diverses drogues, il est connu que les rapports des concentrations des deux antagonistes déterminent l'effet physiologique, quelles que soient les quantités en présence. Cela fut démontré pour l'interaction de l'atropine et de l'acétyl-choline sur le cœur de grenouille, de l'adrénaline et de l'ergotamine sur l'utérus de lapine, etc. Le rapport doit être beaucoup plus troublé par une quantité donnée d'hormone quand les quantités d'hormone et d'antihormone sont initialement faibles. Les faits qui ont été prouvés pour l'hormone thyréotrope suggèrent que la réponse inverse a une application générale. Si on peut montrer des conditions analogues dans le cas d'autres hormones, une loi générale, celle de la réponse inverse, doit exister. Il y a déjà des arguments pour en faire une idée fondamentale. Nous avons trouvé que l'hormone de croissance n'a aucun effet sur la courbe de croissance des jeunes rats mâles et seulement un effet très faible dans le cas de femelles. Des animaux hypophysectomisés mâles et femelles sont très sensibles à l'hormone de croissance. Des rongeurs femelles impubères sont très sensibles à des formes variées de folliculine. Des animaux thyroïdectomisés montrent une sensibilité accrue à l'extrait thyroïdien. Des animaux hypophysectomisés sont beaucoup plus sensibles à la substance diabétogène que les animaux normaux. D'autres exemples de non-réaction apparente résultant d'un traitement prolongé sont rapportés dans la littérature. Akimoto trouve que le lapin ne présente que peu ou pas d'augmentation de la glycémie après injection d'adrénaline lorsqu'il a été traité par l'adrénaline pendant dix à vingt jours. Zondek rapporte que les souris traitées avec du prolan présentent d'abord un grand accroissement du poids de l'ovaire; après un certain temps, le poids de l'ovaire est de nouveau normal, bien que l'on continue les injections de prolan.

Aron confirme ces observations chez le cobaye et montre la même perte de sensibilité se développant après un traitement prolongé des cobayes par l'extrait hypophysaire gonadotrope. Nos propres résultats sur les rats traités par l'A. P. L. ou des implantations hypophysaires confirment ces résultats, et nous pouvons montrer que les ovaires de ces animaux traités longuement, non seulement reviennent à la normale, mais encore ont souvent une taille inférieure à la normale et présentent clairement une sévère atrophie histologique. De Fremery, Luchs et Tausk ont observé que l'administration continue de progestine est incapable de maintenir la muqueuse utérine de lapin dans un état progestatif pendant plus de dix-sept jours en moyenne, après quoi la muqueuse s'atrophie, que l'on continue à administrer l'hormone ou non. Hartman et Winter ont observé récemment que les animaux surrénalectomisés, traités par la cortine pendant une longue période, deviennent réfractaires et présentent des signes nets de déficience corticale, bien qu'ils aient été traités par de grandes quantités d'un extrait cortical actif. Loeb et Friedmann, en 1931, ont observé que des cobayes traités par des extraits thyréotropes de lobe antérieur perdent leur sensibilité au bout de quinze à dix-sept jours. Aron, en 1932, a observé un résultat analogue.

» Dans nos propres expériences sur les rats, avec des hormones purifiées, nous avons confirmé et étendu ces observations au point que la nature du mécanisme dont dépendent ces réactions est devenu manifeste. Nous avons pu démontrer que des rats deviennent réfractaires à l'effet gonadotrope de l'hormone placentaire et de même au facteur maturatif présent dans les hypophyses fraîches de rat par un traitement quotidien avec ces substances. Dans l'état réfractaire, il est à noter tout spécialement que les gonades deviennent plus petites que chez l'animal normal et présentent des signes nets d'atrophie. Les ovaires qui ont atteint ce stade par un traitement prolongé à l'A. P. L. répondent à la substance gonadotrope des hypophyses fraîches. De

même les ovaires devenus résistants aux implantations répondent aux hormones placentaires. Le sérum des rats injectés pendant plusieurs semaines à l'A. P. L. inhibe l'effet ovariostimulant de l'A. P. L. chez l'animal impubère. De même aussi le sérum d'un lapin injecté longtemps à l'A. P. L. inhibe l'A. P. L. chez la rate impubère.

» Des rats hypophysectomisés, traités plusieurs semaines avec notre extrait de croissance purifié, ont cessé de croître et présentent actuellement une diminution de la courbe de croissance bien que les injections d'extrait reconnu actif soient continuées. Un groupe de ces animaux résistant à l'hormone de croissance a été sacrifié et le sérum recueilli. Un résultat suggestif a été obtenu quand ce sérum a été injecté en même temps qu'un extrait de croissance standardisé. L'animal-test, un rat récemment hypophysectomisé, ne présentait pas une croissance aussi grande que l'animal de contrôle traité par l'hormone de croissance et le sérum d'un animal normal. Ainsi, pour qu'il y ait inhibition complète de l'hormone de croissance, il faut employer une quantité définie d'antihormone par rapport à l'hormone de croissance employée. Une nouvelle méthode de dosage du principe anticroissance a été mise au point. Celle-ci consiste à faire des injections continues biquotidiennes d'une dose standard d'un extrait Q. On y ajoute l'antisérum jusqu'à ce que se manifeste un état défini sur la croissance. Au bout de quelques jours, quand ceci est bien établi, on substitue du sérum normal au sérum anticroissance. La croissance reprend ainsi comme dans la première période. L'antisérum est de nouveau donné jusqu'à ce que la croissance cesse ou soit considérablement diminuée; et de nouveau l'effet positif est restauré par l'emploi du sérum normal à la place du sérum anticroissance à tester. Notre sérum anticroissance a été préparé par injection quotidienne d'extrait Q à un cheval.

» Le Docteur C. S. Mac Ewen a étudié les effets de nombreuses hormones sur la tumeur Walker du rat. Le type le plus positif d'inhibition sur la croissance de cette tumeur

s'est manifesté après hypophysectomie. On peut croire que la croissance rapide de cette tumeur est due à un hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure de l'hôte. Mac Ewen a fait quelques expériences préliminaires dans lesquelles le sérum de cheval traité par l'extrait Q a été injecté aux animaux porteurs de tumeur. Les résultats de ces tests préliminaires sont hautement suggestifs et se manifesteront au cours de ces lignes.

» La difficulté essentielle dans l'application pratique du principe anticroissance est due au fait que l'on n'arrive pas à réaliser un sérum anticroissance actif pour le rat normal. Ceci est dû sans doute aux grandes réserves fonctionnelles que l'hypophyse normale doit posséder. Nous pourrions avoir des explications beaucoup plus valables si nous avions l'occasion de faire des expériences dans lesquelles pourraient être mis en évidence les effets d'antihormones de types variés pendant une longue période...

» ... Applications cliniques.

» La thérapeutique hormonale, quelle qu'en soit la nature, doit être maniée avec beaucoup plus de précautions que dans le passé. Bien que les résultats de nos travaux récents suggèrent que beaucoup de nouveaux dangers attendent l'usage clinique des extraits glandulaires, ils montrent néanmoins la voie à de nouvelles applications. Si les principes généraux établis par le travail sur l'animal sont applicables à l'homme, on doit songer à la possibilité soit de créer des antihormones par méthode active, soit d'en augmenter le niveau par l'emploi des extraits actifs de sérum de cheval ou d'autres animaux traités pendant une longue période par l'hormone respective.

» Je crois, pour terminer cette discussion, que quelques-unes des déclarations que j'ai faites représentent des conclusions définitives dont j'ai confiance qu'elles résisteront à l'épreuve du temps; d'autres sont l'expression d'un point

de vue en rapport avec les résultats des expériences faites, et finalement d'autres sont purement spéculatives. »

Nous avons tenu à fournir au lecteur cette traduction un peu serrée d'un long extrait de la publication primordiale de Collip. On peut y mesurer l'importance donnée dès le début à la théorie des antihormones. Il s'agissait d'une étape capitale de l'endocrinologie; c'était la découverte d'un nombre imprévisible d'hormones purement régulatrices des fonctions endocrines connues jusqu'alors.

En 1934 également, dans un autre article [13], Collip insiste sur l'extension que peut prendre la théorie des antihormones et écrit qu'il est possible de concevoir que, à chaque hormone, ou à plusieurs hormones, s'oppose un principe anti, inhibiteur ou opposé. La théorie serait séduisante au point de vue clinique, car elle suggère la possibilité d'admettre que chaque état supposé hypohormonal serait dû à un état hyperantihormonal ou à un manque d'équilibre entre l'hormone et son principe respectif inhibiteur.

Un important article de Collip parut encore en 1935 [29]. L'auteur y reprend brièvement l'exposé de sa théorie : « La théorie des antihormones originellement proposée est la suivante : à chaque hormone correspond un principe antagoniste ou opposé. Cet antagoniste est présent chez le sujet normal, mais il ne peut être détecté que s'il dépasse la quantité de substance hormonale qu'il contrebalance. » Les challones de Schäfer, la catéchine de Blum et l'antithyroïdine de Möbius répondent à des notions différentes. Le terme d'antihormone aurait été créé par Wiese à la suite d'une étude sur le liquide folliculaire de vaches nymphomanes. Après le rappel historique que nous venons d'abréger, Collip déclare avoir trouvé des inhibitions en usant de sérums de sujets non traités par des hormones. Il n'a cependant pas trouvé d'antihormone à l'insuline. Les faits lui semblent suffisamment étayer la théorie des antihormones; mais il ne prétend pas que l'on ne puisse donner une

autre interprétation. Toutes les préparations hormonales employées renfermaient des protides. Il est donc possible d'admettre une réponse antigène-anticorps. L'auteur ne croit pas toutefois que cette explication soit satisfaisante; en effet :

a) Bachman, étudiant le sérum anti-A. P. L., démontre que l'effet antihormonal n'est pas parallèle à la teneur en anticorps [27];

b) Des rats ont été rendus résistants à l'hormone de maturation d'hypophyse de rat par des implantations répétées d'hypophyse de rat;

c) Des rats résistant au principe cétogène du bœuf sont résistants aux extraits hypophysaires d'autres espèces;

d) Certains individus possèdent spontanément dans le sérum un principe capable d'inhiber les hormones du lobe antérieur d'hypophyse.

Par ailleurs, Collip a tenté de créer des antihormones à l'oestrine, à la parathormone, à l'insuline, mais sans succès. Il est possible que la théorie des antihormones s'applique seulement aux principes trophiques.

Depuis la parution de ce dernier article, que nous avons brièvement analysé, il n'a plus, à notre connaissance, été publié par Collip ou ses collaborateurs de travaux importants consacrés à l'étude des antihormones. Il s'en faut cependant que le débat ait été clos par les recherches et commentaires rapportés précédemment. Mais avant de poursuivre notre étude, nous allons tenter d'établir un bilan.

I. — Nous avons vu qu'à des considérations largement développées, s'étendant jusqu'aux confins de l'endocrinologie et incorporant à celle-ci, à titre de comparaison, la notion physico-chimique de tampon, Collip donne des conclusions fort prudentes. Dans ces conclusions, le lecteur est invité, en quelque sorte, à faire un tri entre ce qui est, soit « certain et définitif », soit « purement spéculatif », soit encore « l'expression d'un point de vue ». En de telles

conditions, il nous est difficile de prendre position d'une façon catégorique.

Une théorie générale nous est proposée. Même si on est amené à la restreindre aux « principes trophiques », cette théorie reste assez large. C'est un droit qui ne peut être contesté à une théorie. Mais une telle position spéculative n'en a pas moins pour base des faits particuliers. Et si, par exemple, il est possible de montrer que la résistance à la thyréostimuline n'est pas due à une antihormone (ou hormone anti, ou hormone inhibitrice), l'application de la notion de tampon, de compensation, bref la théorie elle-même des antihormones se trouve ébranlée.

II. — Or, à notre sens, des faits qui nous ont été présentés peuvent être tirés des arguments en faveur de la conception de Collip, et d'autres s'opposant à cette conception. Nous en ferons une brève revue en commençant par ces derniers.

1° Il semble bien que les animaux réfractaires possèdent dans leur sérum une ou des substances antithyréostimulantes et antigonadostimulantes. Elles seraient un facteur d'équilibre, nous dit-on. Certes, il est possible d'injecter du sérum protecteur et de l'hormone en des proportions telles que l'effet de l'hormone soit strictement neutralisé. Mais une telle neutralité est expérimentale et toute artificielle, ce que montre bien le comportement de l'animal longuement traité :

a) Cet animal passe par une phase initiale de stimulation progressive et, pendant une longue période, l'activité de la thyroïde et des ovaires est supérieure à la normale;

b) L'activité de ces glandes passe ensuite par la normale;

c) Mais elle n'y reste pas, et, malgré la constance dans l'intensité du traitement, l'animal atteint un état d'hypothyroïdisme et d'hypoovarisme.

Les antihormones n'ont donc pas le caractère équilibrant qu'on a voulu leur conférer. La théorie de Collip s'applique à la neutralité, mais n'explique ni ce qui la précède ni ce qui la suit. Cet argument nous semble de grande portée et enlever à la conception des antihormones une part importante du caractère physiologique qui lui fut attribué.

Dans le même ordre de réflexions, on est frappé par le fait que les ovaires réfractaires à l'A. P. L. soient sensibles à des extraits hypophysaires et que ceux qui ne répondent plus à des implantations d'hypophyse réagissent à l'A. P. L. Quelle explication la théorie des antihormones apporte-t-elle en l'occasion, comment même est-elle compatible avec ces données expérimentales ?

Il ne semble pas que Collip se soit arrêté à ces considérations. Certain qu'il existait dans le sérum des animaux longuement traités des substances antithyréostimulantes ou antigonadostimulantes, cet auteur s'est tenu à l'hypothèse hormonale de l'inhibition plutôt qu'il n'a véritablement conclu à cette nature. On doit avouer cependant que certains faits militent en faveur de cette hypothèse.

2° *a*) Dans les expériences portant sur la thyréostimuline comme dans celles portant sur la gonadostimuline, les résistances développées par des injections longuement répétées protègent les animaux contre leurs propres hormones hypophysaires. Les injections de sérum d'animaux longuement traités protègent un animal contre l'action de sa propre hypophyse. L'inhibition s'adresse donc non seulement à l'extrait par lequel elle fut déclenchée, mais encore à la sécrétion interne propre d'un animal.

b) Dans les expériences comportant l'implantation d'hypophyse, Selye, Collip et Thomson ont observé un état réfractaire à l'hypophyse de rat provoqué chez le rat par des hypophyses de rat. Ce fait est remarquable, l'expérience se déroulant entièrement à l'intérieur d'une même espèce.

Les deux constatations expérimentales que nous venons de rapporter, et spécialement la seconde, sont de haute im-

portance. A première vue, en effet, la théorie de Collip suggère une objection considérable. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'extrait hypophysaire ou urinaire actif sur la thyroïde ou l'ovaire dont les hormones soient pures et libres de substances antigènes. D'autre part, on ne peut admettre sans raison hautement convaincante qu'une hormone puisse être antigène. Ce serait bouleverser en totalité la notion de sécrétion endocrine aujourd'hui classique. Mais, liée à des antigènes, une hormone doit pouvoir jouer le rôle d'haptène. En d'autres termes, englobée dans un système antigène et injectée dans un organisme donné, l'hormone peut fixer ensuite les anticorps développés, et cela au même titre que les antigènes auxquels elle était liée. Or les hormones extraites de l'urine ou de l'hypophyse étant certainement accompagnées d'antigènes, elles doivent non moins certainement se conduire en haptène à un degré ou à un autre, et d'autant plus que les injections auront été répétées et massives. Il est bien évident que, dans ces conditions, l'hormone fixera les anticorps, qu'elle ait elle-même sa source dans l'organisme, ou qu'elle soit due à un apport extérieur. On est en droit d'avancer que si une hormone peut être haptène, ce qui est hautement probable, cela suffit à expliquer tous les phénomènes d'inhibition hormonale, y compris la protection d'un animal contre sa propre sécrétion hypophysaire. Et s'il était besoin d'un argument supplémentaire, il serait loisible de faire remarquer l'intensité des phénomènes de protection, intensité qui n'est pas en faveur d'une explication antihormonale dans le sens où l'entend Collip. Il n'a jamais encore été trouvé d'hormone dans le sang circulant à la concentration qu'y atteignent les prétendues antihormones. L'objection qui peut être faite à la théorie de Collip est trop considérable pour que, sans fausser notre exposé, nous n'en fassions pas état dès maintenant. Nous avons vu que cet auteur a déjà tenté d'y répondre, et l'expérience réalisée par l'implantation à des rats d'hypophyses de rats possède une valeur particulière. Il est difficile dans ce cas de penser que des

anticorps puissent prendre naissance. Mais ce fait est le seul qui ne donne pas prise avec évidence à une conception immunologique de l'inhibition hormonale. Encore cette expérience ne fait-elle pas état de l'action du sérum de l'animal réfractaire, et les ovaires des rates ainsi traitées réagissent à l'A. P. L., ce qui enlève à la recherche une part de son caractère démonstratif.

Pour clore cette première partie du débat, retenons que deux conceptions s'affrontent déjà, qui prétendent expliquer les phénomènes de protection. La première, particulière en ce sens qu'elle naquit de la seule analyse de ces phénomènes, considère qu'il s'agit de manifestations dues à des hormones purement inhibitrices ou antihormones. La seconde prétend qu'il s'agit du jeu habituel des lois de l'immunité. Ainsi posé, le problème des antihormones présente avant tout un aspect critique, en ce sens qu'il importe d'élucider si les phénomènes de protection sont ou non dus effectivement à des antihormones. C'est à quoi tendent les travaux que nous allons maintenant rapporter.

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE EXPERIMENTALE DU POUVOIR INHIBITEUR DU SERUM DES ANIMAUX TRAITES PAR DES EXTRAITS PREHYPOPHYSAIRES

Nous avons déjà rapporté que Collip signale n'avoir pas pu obtenir de sérum inhibant l'insuline, l'oestrine, la parathormone. Ce fait est admis par Twombly [65] et aujourd'hui par la très grande majorité des auteurs. Les recherches dont il est question dans ce travail se rapportent uniquement aux principes de l'hypophyse antérieure. Toutefois Bauer, Kunewalder et Schachter [70], prenant pour test la réaction de fixation du complément, ont obtenu des résultats positifs avec le sérum des animaux traités par l'adrénaline, la thyroxine... Mais comme ces auteurs ne font état que d'expériences *in vitro*, sans avoir établi un pouvoir inhibiteur chez l'animal, leurs observations n'entrent pas dans le cadre de notre discussion.

Le schéma expérimental tracé par Collip est celui qui fut quasi universellement adopté par la suite et auquel nous nous sommes tenu pour nos recherches. Un animal est traité par un extrait préhypophysaire. Après une période de traitement variant de quelques semaines à un an, le sang de cet animal est prélevé, le sérum séparé et injecté à l'animal d'épreuve ainsi que de l'extrait préhypophysaire. Les observations faites sur cet animal, comparées à celles faites sur les témoins, donnent la mesure du pouvoir inhibiteur du sérum dans les conditions de l'expérience. L'analyse de la nature du pouvoir inhibiteur a été faite en faisant varier les

conditions expérimentales. L'expérience la plus simple consiste à traiter un animal par un extrait A et à éprouver son sérum par rapport à cet extrait A. Une des variantes le plus communément apportées est d'éprouver le sérum par rapport à un extrait B, de préparation ou d'origine différentes de celles de l'extrait A. Dans les recherches de cet ordre, une grande diversité a été apportée dans les extraits employés : extraits préhypophysaires d'espèces animales différentes, extraits préhypophysaires purifiés ou d'action limitée — tels que purement prolactiques (Rowlands) — extraits urinaires de femmes enceintes ou ovariectomisées, de jument gravide... L'intensité dans le traitement préparateur du sérum n'a pas été jusqu'ici une des données variables étudiées. Par contre, la particularité de nos recherches réside en ce que nous y avons étudié le facteur temps dans la durée du traitement.

L'inhibition du principe gonadostimulant fut la plus étudiée, et de très beaux travaux lui ont été consacrés. Notons que des sérums inhibiteurs se sont montrés hautement actifs sur les organes reproducteurs d'animaux normaux (Rowlands [86]), allant jusqu'à interrompre la gestation chez la lapine, réalisant une véritable « hypophysectomie sérologique », résultat qui coïncide avec celui de Collip sur le métabolisme de base des animaux normaux.

Le parallélisme existant entre l'inhibition de la gonadostimulation et celle de la thyréostimulation nous a permis, sans que nous crussions enlever leur portée à nos recherches, de concentrer nos travaux sur cette dernière. Nous avons pensé, en effet, y trouver de notables avantages en utilisant le test thyroïdien d'activité préhypophysaire de Max Aron.

Soit un extrait brut (que nous désignerons désormais par l'abréviation E. B.) employé à de multiples occasions dans nos expériences. Cet extrait consiste en une émulsion de lobes antérieurs d'hypophyse de bœuf finement broyés en une solution à 1 p. 100 de tricrésol dans du sérum physiologique de façon telle que 1 g. de préhypophyse fraîche corresponde

à 3 cm³ de la préparation. Cet extrait possède une action d'intensité remarquablement constante sur la thyroïde du jeune cobaye prépubère d'environ 200 g. Injectons à un jeune cobaye de ce poids 0 cm³ 5 de cet extrait et sacrifions cet animal 48 heures après l'injection; prélevons ses thyroïdes et fixons-les dans du Zenker-formol. Les préparations microscopiques montrent une considérable transformation de ces glandes. Alors que les jeunes cobayes ont normalement à cette période une thyroïde dite au repos, c'est-à-dire dont les vésicules sont pleines, sans vacuoles de résorption, dont l'épithélium glandulaire est plat, même au centre de l'organe, la thyroïde de l'animal ayant reçu 0 cm³ 5 d'E. B. présente des signes d'activité très intense au centre, et atteignant les vésicules périphériques. Au centre, l'épithélium est très élevé, cylindrique, et peut même, quoique rarement à ce stade, présenter des mitoses, les vésicules sont creusées de vacuoles de résorption, et l'ensemble de l'image tend vers un aspect trabéculaire. Ces transformations diminuent d'intensité à mesure que l'on gagne la périphérie, mais, là encore, bien qu'à un degré beaucoup moindre, on trouve une certaine élévation de l'épithélium et quelques vacuoles de résorption. Cet aspect de la glande entière correspond à l'action de 50 unités de thyréostimuline d'après le mode de standardisation préconisé par Max Aron. A 10 unités, on n'observe qu'une légère réaction dans les vésicules centrales de la glande. Dans nos recherches, nous nous sommes tenu sensiblement entre 50 et 10 unités, les appréciations étant assez exactement quantitatives dans ces limites. Soit par exemple un animal ayant reçu une dose *a* d'extrait et présentant une réaction de 10 unités, un animal recevant une dose de 4 x *a* présentera une réaction de 40 unités. Soit aussi un animal témoin ayant reçu une dose *b* d'extrait et présentant une réaction de 50 unités et un autre animal ayant reçu une dose *b* d'extrait, plus un sérum inhibiteur, et présentant une réaction de 20 unités, nous dirons observer une inhibition de 50 — 20 unités, donc de 30 unités. Le test

thyroïdien ainsi employé permet par conséquent une mesure quantitative de l'inhibition.

Trois préparations différentes sont utilisées dans nos recherches :

1° un extrait brut de préhypophyse de bœuf dont nous avons déjà décrit la composition (E. B.);

2° un extrait purifié de préhypophyse de mouton : le Préglandol de la maison Hofmann-Laroche, titrant environ 40 unités au milligramme de poudre sèche et qui sera désigné par l'abréviation Pr.;

3° un extrait de muscle de bœuf préparé de façon analogue à l'extrait E. B., et que nous désignerons par l'abréviation E. M.

Pour que leurs résultats soient comparables, nos expériences suivent toutes une marche identique : des animaux, cobayes ou plus souvent lapins, reçoivent pendant un temps variable des injections d'extrait. Ces injections sont interrompues quatre jours avant la prise de sang, faite en général par ponction de la carotide. Le sang de chaque animal est prélevé séparément, le sérum isolé par centrifugation et injecté en une ou deux fois à un jeune cobaye prépubère, dans le tissu cellulaire sous-cutané. Quarante-huit heures après la première injection de sérum, le jeune cobaye reçoit une injection unique d'extrait E. B. ou Pr. Quarante-huit heures enfin après cette dernière injection, le cobaye est sacrifié et ses thyroïdes sont prélevées, fixées au Zenker-formol, incluses à la paraffine, colorées au glychémalun-éosine. Ou, pour nous exprimer différemment, après un traitement de durée variable, la prise de sang est faite au jour J; le sérum injecté en J + 1 et J + 2; l'extrait hypophysaire est injecté en J + 3 et le jeune cobaye est sacrifié en J + 5. Cette marche à suivre nous a été dictée par les constatations suivantes :

1° Sous peine de masquer l'inhibition, un délai est nécessaire entre la dernière injection d'extrait et la prise de sang chez l'animal donneur de sérum.

2° Les injections de sérum de plus de 5 cm³ sont souvent mortelles pour le jeune cobaye, et les injections de 10 cm³ doivent être faites en deux fois, à 24 heures d'intervalle. Malgré ces précautions, des cas de mort peuvent se produire et, à un degré moindre, il est fréquent d'observer des œdèmes, particulièrement à la paroi abdominale.

3° Pour que la réaction thyroïdienne soit à son maximum, 48 heures sont nécessaires entre l'injection d'extrait hypophysaire et le prélèvement des thyroïdes.

Afin de fixer dans l'esprit du lecteur l'intensité des phénomènes observés, nous mentionnerons dans le tableau I (voir p. 42) les résultats de nos premières recherches, qui nous ont donné des résultats positifs. Les animaux donneurs de sérum ont été traités par l'extrait E. B. [59].

On voit que les différences entre les réactions des cobayes protégés par du sérum et les réactions des témoins sont importantes, dans l'ordre de grandeur de 1 à 2, donc facilement lisibles sur les préparations microscopiques. L'action de la prolongation du traitement est déjà visible : si l'on rapporte la protection au centimètre cube du sérum et établit un chiffre moyen, on voit que 1 cm³ de sérum du groupe A protège contre près de 4 unités de thyréostimuline, tandis que 1 cm³ du sérum du groupe B protège contre 3 unités de thyréostimuline.

Avant d'entreprendre l'exposé de nos recherches, nous ferons encore deux remarques : l'une concernant le pouvoir antithyréostimulant du sérum normal; l'autre concernant les traitements très courts et très intenses.

1° *Pouvoir antithyréostimulant du sang normal :* Certains auteurs, notamment Eitel et Loeser, prétendent que le sérum normal est antithyréostimulant. Usant du titrage de M. Aron, ces auteurs avancent que 1 cm³ de sérum normal neutraliserait 1,5 unité de thyréostimuline. Cette assertion n'a pas été généralement acceptée. Toutefois, en des expériences de contrôle que nous avons faites avec du sérum de lapin normal, alors que l'E.B. n'est pas influencé, le Pr. pourrait

TABLEAU I

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
A	360	360 (1)	8,5	50 E. B.	25	25	3
	400	400 (1)	6,5	»	25	25	3,8
	420	420 (1)	6,5	»	25	25	3,8
	440	440 (1)	10	»	5	45	4,5
B	1000	1000 (1)	5	25 E. B.	10	15	3
	1020	1020 (1)	4	»	5	20	5
	1040	1040 (1)	6	»	10	15	2,5
	1060	1060 (1)	4	»	15	10	2,5
	1080	1080 (1)	5	»	15	10	2
C	450	460 (3)	17	50 E. B.	0	50	3
	450	460 (4)	16	»	0	50	3
	470	480 (2)	20	»	5	45	2,2
	470	480 (3)	20	»	10	40	2
	470	480 (4)	20	»	45	5	0,2

Les chiffres des colonnes ont les significations suivantes :

I. Index alphabétique de la série expérimentale :

A. Cobayes de 500 à 600 g. saignés après 25 injections quotidiennes de 100 unités E.B.;

B. Cobayes de même poids saignés après 10 injections quotidiennes de 100 unités E.B.;

C. Lapins normaux injectés tous les 2 jours de 500 unités E.B. pendant 21 jours.

II. Numéros d'ordre des animaux donneurs de sérum.

III. Numéros d'ordre des cobayes prépubères injectés de sérum (receveurs).

IV. Quantités de sérum injectées aux receveurs.

V. Unités-cobaye de thyréostimuline E.B. injectées aux receveurs.

VI. Réactions thyroïdiennes des receveurs évaluées en unités-cobaye.

VII. Degré d'inhibition (différence entre V et VI).

VIII. Coefficient d'immunisation (valeur précédente rapportée à 1 cm³ du sérum injecté).

être considéré comme légèrement inhibé : 1 unité par centimètre cube de sérum environ. Si une légère inhibition peut être observée avec du sérum normal, le fait n'est pas général. Il s'agit d'un phénomène fortuit.

2° Des injections massives d'E.B. ou de Pr. (2.000 unités en 2 jours à des lapins par exemple) ne nous ont pas fourni de sérum inhibiteur, même lorsque nous avons attendu une semaine ou plus entre la dernière injection et la prise de sang.

Recherches sur des animaux thyréoprives [60].

Ayant mis au point la technique que nous venons de rapporter, nous avons entrepris l'étude des facteurs susceptibles d'entrer en jeu dans les phénomènes d'inhibition. Un facteur d'inhibition de la thyréostimuline était déjà connu, en l'espèce, la sécrétion thyroïdienne elle-même (Max Aron, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, t. 104, p. 96). Il s'agit là d'une inhibition sensible à l'histologie; mais il était peu probable qu'elle intervînt en l'occurrence, n'étant guère compatible avec l'abaissement du métabolisme de base. On ne conçoit pas, en effet, une inhibition de la thyréostimuline par la sécrétion accrue de la thyroïde, coïncidant avec une diminution du métabolisme de base. Il était donc peu vraisemblable que les produits thyroïdiens pussent être responsables du pouvoir inhibiteur. Nous avons cependant désiré obtenir une réponse directe, plus démonstrative qu'un raisonnement, et cela d'autant plus qu'Eteil et Loeser [33], sur la foi d'expériences faites sur un mouton, prétendaient avoir mis en évidence le rôle direct de la sécrétion thyroïdienne dans les phénomènes d'inhibition. Dans ce but, nous avons enlevé l'appareil thyroïdien de cobayes et de lapins destinés à être traités par l'extrait préhypophysaire E.B. Le traitement subi par les animaux thyréoprives est comparable à celui subi par les animaux donneurs de sérum figurant au Tableau I. Nous présentons nos résultats dans le Tableau II.

TABLEAU II

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
A	120	120 (1)	6	50 E. B.	30	20	3,3
	160	160 (1)	7	»	15	25	5
	200	200 (1)	7,5	»	10	40	5,3
	240	240 (1)	7	»	40	10	1,5
	260	260 (1)	8	»	30	20	2,5
B	520	520 (1)	11	»	25	25	2,2
	540	540 (1)	11	»	40	10	1
	560	560 (1)	7	»	30	20	3
	580	580 (1)	11	»	10	40	3,6
C	270	280 (1)	15	»	5	45	3
	270	280 (2)	15	»	30	20	1,3
	270	280 (3)	15	»	5	45	3
D	290	300 (1)	19	»	10	40	2,1
	290	300 (2)	18	»	50	0	0

Pour la signification des chiffres des colonnes, se reporter au tableau I. Index alphabétique de la colonne I :

A. Cobayes thyréoprives d'environ 500 g. saignés après 25 injections quotidiennes de 100 unités d'E.B.

B. Cobayes thyréoprives de même poids, saignés après 12 injections quotidiennes de 100 unités d'E.B.

C et D. Lapins thyréoprives ayant reçu pendant 25 jours, tous les 2 jours, 400 unités d'extrait E.B.

Les résultats de cette expérience sont à tel point superposables à ceux de la précédente qu'il nous semble possible d'exclure l'intervention partielle de la thyroïde dans l'apparition du pouvoir protecteur du sérum des animaux traités par des extraits préhypophysaires. Ces résultats présentent indirectement un autre grand intérêt. Si l'injection d'extrait préhypophysaire thyréostimulant rend inhibiteur le sérum d'animaux thyréoprives, on ne conçoit que difficilement la possibilité, pour le pouvoir inhibiteur, d'appartenir à un mécanisme de régulation hormonale, puisque la glande visée par la thyréostimuline a été enlevée. Cette déduction nous a fait pencher pour l'hypothèse immunologique et incité à tenter de mettre en évidence le jeu d'anticorps.

Propriétés antithyréostimulantes du sérum à différentes phases du traitement.

Que les lois de l'immunité interviennent lorsqu'on injecte à un lapin de l'extrait préhypophysaire de bœuf, cela n'est pas douteux. Encore faut-il mettre en évidence les rapports de causalité entre ces lois de l'immunité et le pouvoir inhibiteur du sérum de lapin, rapport que peuvent établir seulement des expériences *in vivo*. Un incident de laboratoire nous indiqua clairement la marche à suivre pour cette démonstration. En une série expérimentale analogue à celles antérieurement rapportées, où les cobayes adultes donneurs de sérum avaient été traités par l'E.B., ce dernier nous fit défaut lorsque le moment fut venu d'injecter les cobayes d'épreuve prépubères. Nous eûmes alors recours à du Pr. (Préglandol). Tandis que nous pensions trouver chez ces animaux une diminution de réaction due au sérum, les thyroïdes prélevées se sont montrées plus actives que celles des témoins. Nous n'avions pas encore observé de tels faits et nous en conclûmes que, s'il ne s'agissait pas d'un phénomène isolé, ce qui était probable, le sérum préparé par les injections d'E. B. n'inhibait pas le Pr. dans les conditions où nous nous étions placé.

A part quelques essais où des cobayes furent utilisés comme donneurs de sérum, nous nous sommes adressé à des lapins, un même lapin donnant assez de sérum pour injecter plusieurs cobayes prépubères. Cela permit d'essayer le sérum d'un même animal vis-à-vis d'E.B. et vis-à-vis de Pr. Des essais analogues seront faits avec le sérum de lapins traités par du Pr.

Les résultats sont nettement différents suivant la durée du traitement. Nous distinguerons donc, d'une part les traitements courts, c'est-à-dire n'excédant pas 25 jours, et, d'autre part, les traitements longs de plus d'un mois.

I. — **Pouvoir inhibiteur du sérum des animaux traités pendant une courte période par un extrait préhypophysaire.**

Le paragraphe sera divisé en deux sous-titres suivant que le traitement aura été fait avec de l'E.B. ou du Pr.

A. Pouvoir inhibiteur du sérum des animaux traités pendant une courte période par l'E.B. [81].

Les résultats des mesures sont consignés dans le tableau III ci-dessous :

TABLEAU III

I	II	III	IV	V	VI	VII
A	30	40	6	60 Pr.	60	0
	50	60	7	»	70	0
	70	80	6	»	70	0
	110	120	6	50 E. B.	30	20
	150	160	7	»	15	35
B	116	117 (1)	10	15 Pr.	15	0
	116	117 (2)	10	15 Pr.	20	0
	116	117 (3)	10	30 E. B.	5	25
	118	119 (1)	14	15 Pr.	15	0
	118	119 (2)	14	»	5	10
	118	119 (3)	14	30 E. B.	5	25
	120	121 (1)	8	25 Pr.	25	0
	120	121 (2)	9	»	30	0
	120	121 (3)	9	30 E. B.	15	15
	122	123 (1)	10	20 Pr.	20	0
	122	123 (2)	10	»	20	0
	122	123 (3)	9	30 E. B.	15	15
	124	125 (1)	10	40 Pr.	35	0
	124	125 (2)	10	»	45	0
	124	125 (3)	10	30 E. B.	10	20

Les chiffres des colonnes ont la même signification que dans les tableaux précédents (se reporter au Tableau I).

La série expérimentale A correspond à des cobayes adultes thyréoprives traités par l'E.B. : 25 injections quotidiennes de 100 unités-cobaye chacune. Leur sérum injecté à des cobayes prépubères protège nettement ceux-ci contre l'E.B., mais n'inhibe aucunement le Pr. Nous voyons même, au contraire, que deux jeunes cobayes sur les trois ayant reçu du

Pr. présentent une réaction supérieure à la dose de thyréostimuline qui leur a été injectée.

La série expérimentale B correspond à des lapins adultes normaux d'environ 2.000 g. ayant reçu 12 injections d'E.B. à la dose de 500 unités en 23 jours, c'est-à-dire une injection tous les 2 jours. Les résultats ont la même netteté que pour la série A. Les cobayes prépubères ayant reçu du sérum de ces lapins réagissent de façon différente suivant qu'on leur injecte du Pr. ou de l'E.B. Tous ceux d'entre eux ayant reçu de l'E.B. témoignent d'une nette inhibition, alors que les autres, ayant reçu du Pr., à des doses variant entre 15 et 40 unités, contrôlées par témoins, réagissent comme ces derniers, à une minime exception près (cobaye 119 [2]).

B. — Pouvoir inhibiteur du sérum des animaux traités durant une courte période par de l'extrait Pr. [82].

Les résultats de cette recherche sont condensés dans le tableau IV. Du Pr. a été injecté à des lapins : 11 injections de 500 unités chacune en 23 jours. Leur sérum a été administré à des cobayes prépubères dont les uns ont reçu du Pr. et les autres de l'E.B.

TABLEAU IV

II	III	IV	V	VI	VII
166	167 (1)	5	30 Pr.	15	15
166	167 (3)	5	»	5	25
166	167 (2)	5	20 E. B.	10	10
168	169 (3)	9	30 Pr.	30	0
168	169 (1)	8	20 E. B.	15	5
168	169 (2)	9	»	10	10
170	171 (1)	6	30 Pr.	5	25
170	171 (2)	6	»	10	20
170	171 (3)	5	20 E. B.	15	5
170	171 (4)	6	»	40	6

Les chiffres des colonnes ont la même signification que dans les tableaux précédents (V. Tableau I). Il n'a pas été fait de colonne d'index alphabétique, la série expérimentale étant unique.

Dans le cas présent, les résultats n'ont pas la remarquable régularité de ceux fournis par la recherche précédente. Mais nous ne pouvons tenir compte des légères différences de réaction observées chez les receveurs injectés d'extrait brut. Ces différences sont de l'ordre des erreurs expérimentales. Le sérum du lapin 168 n'a pas été inhibiteur pour le Pr. Il n'en reste pas moins que les protections observées vis-à-vis de Pr. sont le plus souvent importantes, tandis que celles vis-à-vis d'E.B. sont minimes. Le sérum est donc électivement inhibiteur pour l'extrait Pr.

C. — Conclusions des recherches rapportées aux paragraphes A et B.

Que soit employé l'E.B. ou le Pr. pour le traitement des animaux fournissant le sérum dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, c'est-à-dire surtout un traitement n'excédant pas 25 jours, les inhibitions observées sont électives pour l'extrait employé dans le traitement. Dans les conditions décrites, le sérum d'un lapin traité par l'E.B. inhibera l'E.B. et non le Pr.; et la réciproque est vraie. Nous ne prétendons pas généraliser le phénomène. Il est possible que l'on dispose de plusieurs extraits assez proches pour que d'emblée l'inhibition s'étende à plusieurs extraits. Mais le contraste que nous venons de relater est assez remarquable. Nous avons utilisé deux extraits qui ont un point commun capital : ils renferment tous deux de la thyréostimuline, ou, pour être plus précis, la même thyréostimuline. Rien ne permet, en effet, jusqu'à présent, de soupçonner que la thyréostimuline diffère, par exemple, d'une espèce animale à l'autre. La connaissance que nous avons de cette substance est purement physiologique, et ses effets sont identiques, quelles que soient sa préparation et son origine. Si donc les injections de thyréostimuline étaient responsables de l'apparition, dans le sérum, du pouvoir

inhibiteur et si ce pouvoir inhibiteur s'adressait directement à la thyréostimuline, des différences telles que celles enregistrées ci-dessus ne pourraient se produire. Ces faits semblent bien incompatibles avec la théorie des antihormones.

En quoi réside la différence qui sépare l'E.B. du Pr. au point de vue de l'inhibition ? Nos recherches ne nous donnent aucune indication à ce sujet. A parcourir la littérature, il apparaît qu'au-dessus du mode de préparation, ce serait la différence d'origine animale qui est importante (l'E.B. étant tiré du bœuf et le Pr. du mouton). Soit un lapin traité par un extrait hypophysaire tiré d'une espèce animale A, son sérum inhibera les produits hypophysaires ou gonadotropes-urinaires de l'espèce A, tandis que ceux issus d'espèces B, C, D, sont influencés de façon irrégulière. La majorité des auteurs admet l'intervention très importante de la spécificité d'espèce animale.

II. — Pouvoir inhibiteur du sérum des animaux traités longuement par des extraits préhypophysaires.

Les résultats énoncés au paragraphe I ne nous satifaisaient pas entièrement. Comment, en effet, allier ces résultats à ceux de Collip, de Parkes et Rowlands, qui inhibent les facteurs gonadostimulants ou thyréostimulants propres d'un animal normal par injection de sérum inhibiteur ? Il nous semblait que nous devions pouvoir obtenir par injection de Pr. ou d'E.B. des sérums inhibant ces deux extraits et parvenir à une inhibition qui perde, au moins dans une large part, son caractère électif. Nous y sommes parvenu en prolongeant le traitement par l'un ou l'autre des extraits Pr. et E.B. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau V.

TABLEAU V

I	II	III	IV	V	VI	VII
A	130	131 (1)	13	25 Pr.	5	20
	130	131 (3)	13	25 E. B.	0	25
	132	133 (1)	10	100 Pr.	5	95
	132	133 (2)	10,5	70 E. B.	7-8	60
	134	135 (1)	11	100 Pr.	15	85
	134	135 (2)	11	70 E. B.	5	65
	136	137 (1)	15	40 Pr.	10	30
	136	137 (2)	18	25 E. B.	15	10
	136	137 (3)	15	25 E. B.	5	20
	138	139 (1)	15	100 Pr.	15	85
	138	139 (2)	10	100 Pr.	5-10	90
	138	139 (4)	10	50 E. B.	25	25
B	140	141 (1)	7	40 Pr.	5	35
	140	141 (2)	7	»	15	25
	140	141 (3)	7	»	10	30
C	152	153 (1)	8	»	0	40
	152	153 (2)	8	»	10	30
	152	153 (3)	8	»	5	35
	152	153 (4)	8	»	0	40

La disposition du tableau V est identique à celle des précédents (Voir Tableau I).

A. Série expérimentale A. — Traitement prolongé par le Pr. La série A comporte 4 lapins traités par le Pr., ayant subi un traitement particulièrement intense : 30 injections de 700 unités, soit 21.000 unités en 33 jours. L'intensité du traitement semble aussi entrer en ligne de compte, car les effets sont particulièrement intenses, peut-être encore plus marqués pour le Pr., mais cela peut être considéré comme restant dans les limites de l'erreur expérimentale, les taux de Pr. injectés aux cobayes d'épreuve ayant été beaucoup plus élevés que ceux d'E.B. Le sérum de chacun des quatre lapins inhibe considérablement les extraits Pr. et E.B.

B. Séries expérimentales B et C. — Longs traitements par l'E.B. Le lapin de la série B a reçu 20 injections de 500 unités chacune d'E.B., réparties sur 2 mois avec un intervalle libre

de 3 semaines au milieu du traitement. Le lapin de la série C a reçu 14 injections de 500 unités chacune d'E.B., réparties sur 50 jours. Nous fiant aux recherches précédentes, nous avons admis que le sérum de ces lapins inhibait l'E.B., et tous les cobayes prépubères ayant reçu le sérum ont été injectés de Pr. L'action de ce dernier extrait a été très fortement inhibée et il n'a été observé que peu ou pas de réaction chez les cobayes prépubères.

C. Conclusion du paragraphe II. — Dans les conditions expérimentales rapportées, l'inhibition des extraits E.B. et Pr. est très intense quel que soit celui de ces deux extraits qui ait été employé dans la préparation des animaux donneurs de sérum.

III. — Conclusion des recherches portant sur les propriétés antithyréostimulantes du sérum à différentes phases du traitement.

Usant de deux extraits, E.B. et Pr., nous avons pu montrer que l'injection de ces extraits à l'animal fait apparaître une inhibition passant par deux phases :

a) une phase initiale où l'inhibition est élective et ne s'adresse qu'à l'extrait employé dans le traitement de l'animal donneur de sérum;

b) une phase secondaire, où l'inhibition n'est plus élective et s'adresse aux deux extraits.

Des phénomènes d'immunité apparaissent certainement dans le sang des animaux traités par des extraits préhypophysaires. On est tenté d'admettre que la phase initiale révèle le jeu de phénomènes d'immunité. Faut-il admettre que la seconde phase est régie par les mêmes phénomènes ? Dans ce cas, il s'agirait d'une extension de l'immunité, débordant le cadre du début. Et la théorie des haptènes à laquelle nous avons fait allusion plus haut expliquerait

aisément ces résultats. Telle fut d'ailleurs notre opinion et nous estimions inutile de chercher une autre explication, tant les faits nous semblaient démonstratifs. Mais de nouvelles recherches nous ont montré que si l'immunité est certainement responsable d'une part des phénomènes, de la plus grande part même, d'autres facteurs entrent très probablement en ligne de compte, que ne laissaient pas soupçonner les premiers travaux, et dont ceux que nous allons rapporter maintenant donneront quelques manifestations.

Action du sérum de lapin traité par de l'extrait de muscle de bœuf sur la thyréostimuline préhypophysaire.

Les recherches ci-dessous nous ont été suggérées par le Professeur Max Aron et présentent une certaine originalité. Nous n'avons relevé aucun travail similaire dans nos recherches bibliographiques arrêtées en juin 1939.

De l'extrait de muscle de bœuf — E.M. — a été préparé suivant la même méthode que celle suivie pour l'extrait brut de préhypophyse de bœuf E.B. Cet extrait E.M. consiste en une émulsion de muscle de bœuf finement broyé dans du sérum physiologique additionné de 1 % de tricrésol. L'E.M. a été injecté à des lapins pendant plusieurs mois. Les doses et les durées d'injection seront indiquées pour un certain nombre d'animaux dans le tableau VI; mais la courbe que nous présentons dans ce chapitre fait état de résultats fournis par des séries expérimentales dont les données numériques ont été perdues.

Qu'étions-nous en droit d'attendre lorsque nous entreprîmes de telles recherches ? Nous pouvions escompter une inhibition de l'E.B. due à l'intervention d'une immunité spécifique de l'espèce animale. Le sérum de lapin doit devenir antibœuf, et, d'après les résultats des précédentes expériences, nous pouvions penser que l'E.B. serait inhibé par le sérum antibœuf. Le Pr., au contraire, ne devait pas être influencé. Les résultats obtenus après 2 et 3 mois de traite-

ment sont conformes à nos prévisions. Ils sont condensés dans le tableau VI, dont la disposition est la même que celle du tableau I.

TABLEAU VI

I	II	III	IV	V	VI	VII
A	172	173 (1)	10	40 Pr.	20	20
	172	173 (2)	10	»	30	10
	174	175 (1)	7,5	»	40	0
	174	175 (2)	7,5	»	30	10
	172	173 (3)	10	45 E. B.	15	30
	172	173 (4)	10	»	10	35
	174	175 (3)	7,5	»	40	0
	174	175 (4)	7,5	»	50	0
B	180	181 (1)	9	60 E. B.	10	50
	180	181 (2)	9	»	15	45
	182	183 (2)	9	»	25	35
	182	183 (4)	9	»	10	50
	184	185 (1)	9	»	15	45
	184	185 (2)	9	»	15	45
	180	181 (3)	9	35 Pr.	25	10
	180	181 (4)	8	»	45	0
	182	183 (1)	10	»	60	0
	182	183 (3)	10	»	40	0
	184	185 (3)	10	»	20	15
	184	185 (4)	10	»	40	0

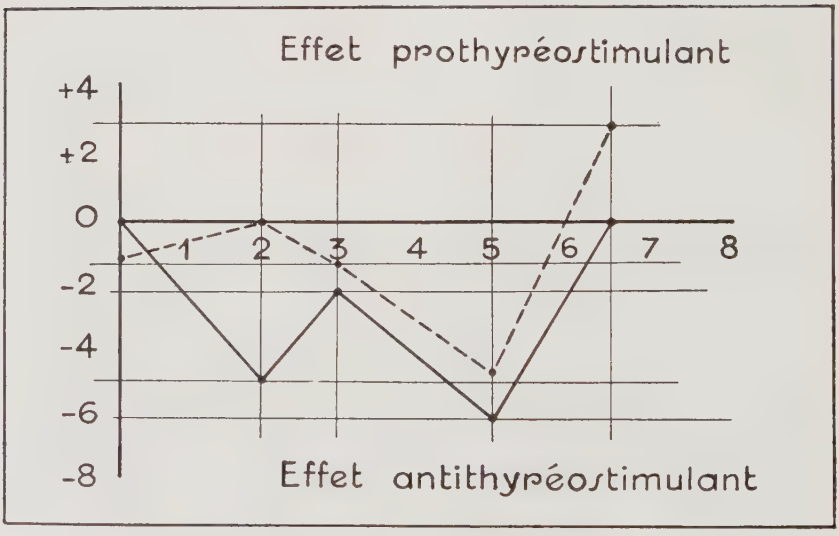
1° La série A du tableau VI se rapporte à des lapins ayant reçu en trois mois 24 injections de 5 cm³ chacune d'E.M., soit environ une injection tous les trois jours, et, au total, 120 cm³ d'E.M. L'examen des thyroïdes des jeunes cobayes montre une inhibition nette de l'E.B. et une inhibition moins nette du Pr. 1 cm³ du sérum de ces lapins inhibe en moyenne une unité de thyréostimuline de Pr. et 2 unités d'E.B. L'inhibition du Pr. est trop sensible pour que l'on puisse la considérer comme relevant de l'imprécision inhérente à de telles expériences. Elle ne dépasse pas celle que produit le sérum de lapin normal sur cet extrait. Cependant la suite des recherches permettra de donner un autre sens à l'inhibition de Pr. dans le cas présent.

2° La série B du tableau VI se rapporte à des lapins ayant

reçu en deux mois 123 cm³ d'E.M., et donc subi un traitement moins long mais plus intense que ceux de la série A. Contre toute attente, les résultats sont beaucoup plus nets, l'inhibition d'E.B. étant très marquée, tandis que le Pr. n'est pas influencé. Dans cette série, 1 cm³ de sérum de lapin inhibe 5 unités de thyréostimuline d'E.B., tandis que la moyenne des résultats fournis par les cobayes ayant reçu du Pr. est égale à celle des témoins.

Deux autres séries expérimentales ont été faites, portant sur des durées d'injection de 5 mois et 6 mois 1/2. Il ne nous reste de ces séries que leur représentation sur la courbe ci-dessus, qui tient également compte des précédents résultats.

COURBE



Sont portées sur cette courbe :

a) En abscisse : les durées de traitement, les traitements étant considérés comme d'intensités comparables dans les diverses séries expérimentales et le temps demeurant la donnée variable la plus importante. Le temps est porté en mois et va de 0 à 6 mois 1/2.

b) En ordonnée : l'action de 1 cm³ de sérum, cette action

pouvant être non seulement antithyréostimulante, mais encore prothyréostimulante. Si, par exemple, un cobaye prépubère ayant reçu 10 cm³ de sérum de lapin et 50 unités de thyréostimuline préhypophysaire présente une réaction de 30 unités, nous dirons que le sérum inhibe 20 unités de thyréostimuline et que 1 cm³ de ce sérum inhibe 2 unités. Ce dernier chiffre mesure donc l'action antithyréostimulante du sérum, et nous le porterons en ordonnée au-dessous de la ligne des abscisses. Si, dans un autre cas, un jeune cobaye ayant reçu 10 cm³ de sérum et 50 unités de thyréostimuline présente une réaction de 70 unités, nous dirons que le sérum accroît de 20 unités l'action de l'extrait et que 1 cm³ de sérum accroît de 2 unités l'action de la thyréostimuline. Ce dernier chiffre mesure donc l'action prothyréostimulante du sérum, et nous le porterons en ordonnée au-dessus de la ligne des abscisses.

Le pouvoir du sérum de lapin traité par l'E.M. sur la thyréostimuline préhypophysaire est représenté en trait continu pour l'effet sur l'E.B. et en traits discontinus pour l'effet sur le Pr.

A. *Effets du sérum après 5 mois de traitement.* — Après 5 mois de traitement par l'E.M., le sérum de lapin a très fortement inhibé les deux extraits : 1 cm³ de sérum inhibe 4,5 unités de thyréostimuline de Pr.; 1 cm³ du même sérum inhibe 6 unités d'E.B.

B. *Effets du sérum après 6 mois 1/2 de traitement.* — Après 6 mois 1/2 de traitement par l'E.M., le sérum de lapin n'a pas d'action notable sur l'E.B.; mais il est prothyréostimulant pour le Pr. 1 cm³ de ce sérum augmente de 2,7 unités l'action de la dose de Pr. injectée aux jeunes cobayes. Nous n'avions pas encore obtenu un tel résultat et c'est la première fois que nous observons une action aussi nettement prothyréostimulante. L'action directe de ce sérum sur la thyroïde des jeunes cobayes n'a pas été étudiée. Administré seul, un tel sérum ne doit pas agir sur la thyroïde puisque

les animaux ayant servi à l'essai vis-à-vis de l'E.B. n'ont pas réagi plus que leurs témoins. L'augmentation suppose donc bien une action du sérum sur la thyréostimuline.

Des phénomènes d'augmentation ont déjà été décrits, notamment par Rowlands [106]. Il s'agissait alors d'un sérum progonadotrope obtenu chez un mouton par injection d'extrait préhypophysaire de mouton et essayé sur la rate avec de l'extrait préhypophysaire de mouton. Aucune immunité d'espèce animale n'a joué dans ce cas, de même que dans le nôtre, où le sérum antibœuf a été essayé avec un extrait préhypophysaire de mouton.

L'extrait E.B. n'est influencé en aucun sens par le sérum prothyréostimulant pour le Pr. Mais les résultats ne sont contradictoires qu'en apparence. Il n'en serait pas de même si le sérum était demeuré fortement antithyréostimulant pour l'E.B., auquel cas les difficultés d'interprétation eussent été considérables. La ligne représentant l'action sur l'E.B. remonte brusquement jusqu'à la neutralité et il semble bien que l'on doive voir là un aspect du phénomène qui a joué pour le Pr. L'immunité d'espèce observée dans la première période du traitement est peut-être responsable de la neutralité du sérum pour l'E.B., masquant ainsi une augmentation.

C. *Conclusion des recherches concernant l'action du sérum de lapins traités par l'E.M. sur les extraits E.B. et Pr.* — L'analyse de la courbe ci-dessus permet de la diviser en deux portions suivant le parallélisme des tracés concernant l'E.B. et le Pr.

a) Il n'y a pas parallélisme dans la première phase. Dans nos expériences, cette phase s'étend sur 2 mois 1/2 environ. L'inhibition est tellement élective pour l'E.B. que nous sommes en droit d'admettre qu'elle est en rapport avec l'immunité d'espèce animale, l'E.B. et l'E.M. étant tous deux issus du bœuf.

b) Dans une seconde phase, les deux tracés sont parallèles.

Au début du troisième mois l'inhibition d'E.B. n'est plus que de 2 unités, celle de Pr. étant de 1 unité au centimètre cube de sérum. Au début du sixième mois, elles sont passées respectivement à 6 et 4,5 unités au centimètre cube de sérum, et au bout de 6 mois 1/2 l'E.B. n'est plus influencé, alors que le Pr. voit son pouvoir augmenter (action prothyréostimulante).

1° Un tel parallélisme implique qu'il s'agit d'un même phénomène jouant à l'égard des deux extraits;

2° La persistance de l'action de l'immunité d'espèce pourrait expliquer que le tracé d'E.B. soit constamment au-dessous de celui de Pr.

Sur la nature du phénomène agissant dans la seconde phase, rendant le sérum tantôt antithyréostimulant, tantôt prothyréostimulant ou neutre, nous ne pouvons nous prononcer qu'indirectement, par voie d'exclusion. Il ne s'agit pas d'un phénomène d'immunité proprement dite, car l'immunité n'explique pas la prothyréostimulation, et d'autre part nous ne sommes en droit d'attendre aucune immunité vis-à-vis de Pr., le sérum n'étant pas antimouton.

Il ne s'agit pas non plus d'un phénomène antihormonal dans le sens où l'entend Collip, puisque l'E.M. ne contient pas de thyréostimuline, ce qui exclut également le jeu de phénomènes d'haptènes. De telles manifestations sont dues sans aucun doute aux longues injections d'E.M. et sans doute aussi aux protéines que contient cet extrait; mais elles ne se rattachent à aucune des grandes catégories (immunologiques, endocrinologiques,...) connues jusqu'à présent.

Si nous sommes certain des faits que nous venons de rapporter, nous le sommes moins des conditions de leur apparition et, n'ayant pu poursuivre nos recherches, nous ne pouvons avancer jusqu'à quel point nous serions capable de reproduire ces faits. Des circonstances tenant à l'état physiologique des animaux pourraient entrer en ligne de compte, le lapin pourrait avoir des réactions particulières à l'E.M. Nous

croyons ne pas commettre d'erreur en divisant notre courbe en deux phases suivant le parallélisme ou le non-parallélisme des tracés; mais nous sommes moins certain des limites que nous avons données à ces phases et des dates de leurs divers accidents. Nous ignorons tout des résultats que donneraient les essais de tels sérums sur d'autres extraits. Malgré ces carences, nous disposons de données positives qui auront une place importante dans nos conclusions générales.

TROISIEME PARTIE

CONCLUSIONS GENERALES

Avant d'aboutir aux conclusions proprement dites, portant sur la nature du pouvoir inhibiteur, il importe de revenir sur les circonstances dans lesquelles un tel pouvoir a pu ou n'a pas pu être observé.

Les principes gonadostimulants et thyréostimulants ne sont pas les seuls donnant lieu à une inhibition. Il a déjà été rapporté que Collip et ses collaborateurs [12] ont, dès leurs premiers travaux, étudié l'inhibition du facteur de croissance. C'est ainsi qu'après quelques semaines de traitement des rats hypophysectomisés voient leur croissance ralentir, puis cesser. Le sérum de ces animaux, injecté à des rats hypophysectomisés, diminue l'action sur la croissance de l'extrait utilisé dans le traitement. Mais le sérum n'agit pas sur la courbe de croissance des rats normaux. L'extrait actif sur la croissance était diabétogène et le sérum obtenu par son injection au cheval était antidiabétogène. Collip relate également que l'état réfractaire au principe thyréostimulant s'étend au facteur cétogène, et un sérum inhibiteur pour le principe thyréostimulant l'est aussi pour le facteur cétogène. Ces résultats concordent avec ceux de J. A. Russel [90], qui observe que des rats hypophysectomisés deviennent réfractaires à un extrait cétogène après des injections répétées de cet extrait. F. J. Young [112-113] est parvenu à obtenir des sérums très actifs sur la prolactine extraite d'hypophyses de bovins. Ces sérums montrent une nette inhibition lorsqu'on utilise comme test la glande du jabot de

pigeon et la glande mammaire de souris. La neutralisation est toutefois moins nette en usant de ce dernier test.

Par contre, aucune hormone extraite d'un autre organe que la préhypophyse n'a jusqu'à présent pu être impliquée dans un mécanisme d'inhibition. Collip [29] a très tôt reconnu qu'il est impossible de créer des antihormones à l'oestrine, à la parathormone et à l'insuline et suggère que la théorie des antihormones s'appliquerait seulement aux « principes trophiques ». L'unanimité des auteurs est d'accord sur cette impossibilité. Twombly [65] n'a pas obtenu de protection à l'égard de l'oestrine. D'Amour, Dumont et Gustavson [17] aboutissent au même résultat après cinq à huit semaines d'injections d'oestrine à des rats adultes mâles et à des femelles adultes normales ou castrées. R. K. Callow et R. Deanesly ne font mention ni d'accoutumance, ni d'inhibition après plusieurs semaines de traitement par l'androstérone. Les recherches sérologiques ne sont pas en désaccord avec ces conclusions. R. Brandt et H. Goldhammer [46] injectent du « proginon » et du « proviron ». Ces produits étant injectés purs, la réaction de fixation du complément est négative. S'ils sont injectés avec du sérum de porc, cette réaction devient positive; mais elle n'est pas spécifique, car elle se produit avec tout autre lipoïde. Bauer, Kunewalder et Schachter [70] ont utilisé eux aussi la réaction de fixation du complément. Cette réaction est positive avec la thyroxine comme antigène chez les animaux longuement traités par ce produit. L'adrénaline donnerait un résultat analogue; mais la réaction dans ce cas est positive également avec la thyroxine. Sur 433 sérums humains, 103 réactions de fixation du complément, positives, ont été relevées. Sur ces 433 sérums, 46 provenaient de sujets hyperthyroïdiens. Les auteurs concluent : « Nous avons mis en évidence, par la sérologie, des anticorps contre des hormones pures et chimiquement définies. » L'étrangeté des résultats nous semble plutôt montrer les aléas de la méthode employée.

Cela étant posé, il est bon d'insister sur un autre fait. L'inhibition suppose des injections massives et réitérées d'extrait préhypophysaire. Si la dose injectée quotidiennement à l'animal est rapportée à la dose minima effective sur la thyroïde ou l'ovaire de cet animal, on réalise que la quantité d'hormone mise en jeu dans la totalité d'un traitement dépasse en des proportions difficiles à estimer ce que nous pouvons concevoir comme étant habituel dans la vie d'un organisme. Tout sérum inhibiteur suppose la mise en jeu d'une quantité d'extrait considérable. Les conditions expérimentales nécessaires pour produire un sérum inhibiteur sont telles que l'on est en droit de se demander quelle contribution à l'étude du fonctionnement hormonal habituel peut en être tirée, et se demander également si de tels travaux ne sont pas purement spéculatifs.

Est-il encore nécessaire aujourd'hui de faire la critique de la théorie des antihormones, première hypothèse soulevée par les phénomènes d'inhibition ? Les antihormones sont, d'après la conception de Collip, des substances physiologiques, des hormones. Elles diminueraient et, en fait, régleraient l'action des hormones préhypophysaires. Or, il se trouve qu'aucun auteur essayant un même sérum inhibiteur sur plusieurs extraits n'a rencontré une inhibition égale de tous ces extraits. Bien plus, il a été montré qu'un même sérum peut être inhibiteur pour un extrait, neutre pour un second, alors qu'il augmente l'action d'un troisième, suivant que chacun de ces extraits est tiré de telle ou telle espèce animale. De telles constatations excluent la théorie des antihormones. En effet, si des extraits sont de sources différentes, tirés d'espèces animales différentes, il ne peut être, par contre, fait de distinction entre les hormones qu'ils renferment. La thyréostimuline, qu'elle soit contenue dans un extrait brut de préhypophyse de bœuf ou dans un extrait préhypophysaire purifié de mouton, se caractérise uniquement par son action. Les extraits sont différents; mais la thyréostimuline est identique quel que soit l'extrait. C'est au

moins ce que nous devons accepter aujourd'hui, et ce sur quoi s'accorde l'unanimité des biologistes. Si donc le pouvoir inhibiteur était dû à une hormone antagoniste de la thyréostimuline, il s'exercerait de façon égale à l'égard de plusieurs extraits. L'inhibition, au contraire, variant suivant les extraits, le pouvoir antithyréostimulant n'est pas dû à des antihormones. Le même raisonnement peut être fait pour le pouvoir antigonadostimulant, et même avec plus d'éclat, la diversité dans l'action d'un sérum ayant été montrée sur une plus grande échelle. Aussi semble-t-il bien clair que la théorie de Collip ne peut être maintenue.

Nous estimons qu'il est impossible aujourd'hui de donner aux faits rapportés une explication simple. Ces faits sont trop disparates pour relever d'un phénomène unique. L'inhibition serait due à deux grands facteurs intervenant isolément ou de façon simultanée :

I. — Le facteur immunologique : il est si hautement probable que les injections d'extrait font apparaître des anticorps et que ces anticorps doivent pouvoir intervenir dans l'inhibition qu'il nous faudrait des preuves pour exclure leur action. Nous n'avons pas rencontré ces preuves. L'immunité interviendrait de deux façons :

1° Sous forme d'immunité spécifique de l'espèce animale. En effet :

a) L'inhibition apparaît de façon constante et durable lorsque le jeu de cette immunité est respectée, c'est-à-dire lorsque le sérum préparé par injection d'extrait issu d'une espèce A à un animal d'espèce B est essayé sur un produit d'espèce A. Les résultats sont au contraire aléatoires si ces conditions sont modifiées;

b) Lorsqu'un extrait d'une espèce A est injecté à un animal de la même espèce A, on n'obtient pas de sérum inhibiteur.

c) L'immunité d'espèce pourrait jouer seule ainsi que le montre la première partie de la courbe que nous avons établie par le traitement à l'extrait de muscle de bœuf.

2° Sous forme du phénomène d'haptène : l'hormone serait inhibée lorsqu'elle est englobée dans un système immunologique antigène-anticorps. Cette explication a été admise longtemps par beaucoup d'auteurs, à l'exclusion de toute autre. Elle expliquerait particulièrement des faits tels que l'inhibition d'hormones d'animaux normaux comme cela fut observé par Collip (abaissement du métabolisme de base du rat normal) et Parkes et Rowlands (inhibition de l'ovulation chez la lapine...) [86]. L'intervention de ce phénomène n'est plus en général considérée comme nécessaire; mais elle n'a pas été exclue. Nous l'admettons cependant pour des raisons que nous donnerons ultérieurement.

II. — Mais il est bien établi maintenant que ni le jeu de l'immunité d'espèce ni la présence d'hormone dans l'extrait utilisé pour le traitement de l'animal producteur de sérum ne sont nécessaires pour qu'apparaisse un pouvoir inhibiteur à l'égard de cette hormone. Les travaux déjà cités de Rowlands et les nôtres en font foi. Notre recherche a ceci de particulier que notre traitement ne comportait pas de substance hypophysaire et nous avons observé une inhibition (inhibition de Pr.) échappant à l'action possible de l'immunité d'espèce animale. Il est donc clair qu'un extrait d'organe quelconque injecté longuement confère au sérum un pouvoir inhibiteur. Des extraits hypohysaires peuvent certainement agir de la même sorte sans que nous soyons tenus d'admettre que les hormones qu'ils renferment jouent d'autre rôle que celui de spectateur.

Nous avons vu cependant que le sérum obtenu par administration d'E. M. a une action instable, qu'il peut être, suivant les circonstances, pro ou antithyréostimulant. A parcourir l'ensemble des travaux consacrés à l'inhibition, on voit qu'une telle instabilité est exceptionnelle. Nous sommes donc obligé, pour nous mettre d'accord avec les autres auteurs et avec nos premiers travaux, d'admettre que les inhibitions habituellement observées, tellement plus régulières, comportent l'intervention d'autres facteurs.

Si cette intervention banale d'un extrait d'organe quelconque jouait seule, on eût observé sur l'animal normal, non seulement des inhibitions, mais encore des accroissements d'action des propres principes hypophysaires de l'animal, et l'état réfractaire serait entrecoupé de périodes de sensibilité accrue. C'est pourquoi nous estimons qu'il n'est pas indifférent que l'hormone soit présente dans l'extrait servant au traitement.

Et lorsque l'immunité d'espèce joue seule, l'inhibition est instable, nous l'avons vu dans nos expériences avec l'E. M.; alors que si son jeu coïncide avec la présence d'hormone, l'inhibition est certaine, stable, durable.

Dans un extrait préhypophysaire, nous avons donc trois éléments dont relèvera l'inhibition si nous faisons de cet extrait des injections répétées. Ce sont :

a) L'hormone en tant qu'elle est associée à des antigènes;

b) Les antigènes spécifiques de l'espèce animale;

c) D'autres substances, encore indéfinies, de caractère banal, communes à divers tissus de l'organisme.

L'inhibition observée est une composante de ces trois facteurs, propre aux conditions expérimentales adoptées, susceptible par conséquent de varier suivant la durée et l'intensité du traitement, la source endocrine de l'extrait, etc. Telle est la conclusion que nous croyons devoir adopter.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu, *Le Doyen :*

PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 26 février 1941.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

1930.

1. Aron (M.). — L'hormone préhypophysaire, excito-sécrétrice de la glande thyroïde. Contribution à l'étude du fonctionnement thyroïdien. *Rev. franç. d'endoc.*, t. 8, p. 472.

1933.

2. Aron (M.). — L'hormone hypophysaire excito-sécrétrice des glandes génitales. *Arch. anat. Hist. embryol.*, t. XV, p. 237.
3. Blum (F.). — Ueber die antithyreoiden Eigenschaften des Blutes und des zugrund liegenden Catechin. *Schweitzer. Klin. Wochs.*, p. 777.
4. Collip (J. B.), Selye (H.), Thomson (D. L.), Williamson (J. E.). — Effect of prolonged administration of the anterior pituitary like hormone on pituitary and thyroïd. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 30, p. 590.
5. Evans (H. M.), Simpson (M. E.), Austin (P. R.). — Further studies on the hypophyseal substance giving increased gonadotropic effects when combined with prolan. *Journ. of Exper. Med.*, t. 58, p. 545.
6. Selye (H.), Collip (J. B.), Thomson (D. L.). — Effect of hypophysectomy upon pregnancy and lactation. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 30, p. 589.
7. — Effect of hypophysectomy upon pregnancy and lactation in mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 31, p. 82.

1934.

8. Anderson (E. M.), Collip (J. B.). – Studies on the physiology of the thyreotropic hormone of the anterior pituitary. *Journ. of Physiol.*, t. 82, p. 11.

9. Anderson (E. M.), Collip (J. B.). — Préparation and propeties of an anti-thyreotropic substance. *Lancet*, 1934, I, p. 784.

10. — Serum inhibitory to the thyreotropic hormone. *Amer. Journ. Physiol.*, t. 109, p. 2.

11. Bachman (C.), Collip (J. B.), Selye (H.). — Antigonadotropic substance. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 32, p. 544.

12. Collip (J. B.). — Some recent advances in the physiology of the anterior pituitary. *Mount Sinai Hospital*, t. I, p. 28.

13. — Inhibitory hormone and the principle of inverse response. *An. of intern. Med.*, t. 8, p. 10.

14. Collip (J. B.), Anderson (E. M.). — The production of serum inhibitory to the thyreotropic hormone. *Lancet*, 1934, t. I.

15. Collip (J. B.), Selye (H.), Thomson (D. L.). — The lors sensitivity to gonadotropic hormone. *Amer. Journ. Physiol.*, t. 109, p. 22.

16. — Histological changes in the hypophysis produced by chronic administration of hypophyseal extracts. *Proc. Soc. Biol. Med.*, t. 31, p. 682.

17. D'Amour (F. E.), Dumont (C.), Gustavson (R. G.). — No antihormones against oestrin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 32, p. 192.

18. Eitel (H.), Loeser (A.). — Die Verstärkung der antithyreoidalen Schutzkraft des Blutes durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse. *Klin. Woch.*, 1934, p. 1677.

19. — Die Hemmung der Schildrüsentäligkeit durch Tierblut. *Klin. Woch.*, 1934, p. 1742.

20. Herold (L.). — Uber den Gebalt des Schwangerenblutes an antithyreoiden Schutzstoffen. *Arch. Gynäk.*, t. 157, p. 103.

21. Laura (C.), Legiardi. — A proposito de la produzione di antihormoni ed in special modo della cura del diabete pancreatico con antihormone ipofisario. *Policlinico, Sez. prat.*, 1934, p. 1217.

1935.

32. Eitel (H.), Loeser (A.). — Die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. *Arch. f. Exper. Path. Pharm.*, t. 177, p. 737.

33. — Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. *Arch. f. Exper. Path. Pharm.*, t. 179, p. 440.

34. Engel (P.). — Gegenhormone und Zirbeldrüse. *Klin. Woch.*, 1935, II, p. 970.

35. — Weitere Untersuchungen und chemische Eigenschaften des antigonadotropen Hormons der Zirbeldrüse. *Zeitschrft. Exper. Med.*, t. 96, p. 328.

36. Evans (H. M.), Pencharz (R. I.), Simpson (M. E.). — On the conditions necessary for the continuous growht of hypophysectomised animals. *Endocrinology*, t. 19, p. 509.

37. Fluhman (C. F.). — Ovarystimulating factors and antihormones. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, t. 30, p. 584.

38. — Species specificity in production of antigonadotropic substances. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 32, p. 1595.

39. Gustus (E. L.), Meyer (R. K.), Dingle (J. H.). — Relations hip of precipitin titers to gonadotropic inhibitory action of monkey sera. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 33, p. 257.

40. Kuschinsky (G.), Tang Su. — Uber die Wirkung luteinisierender Substanz auf den Hoden. *Arch. Exper. Path. Pharm.*, t. 179, p. 722.

41. Kuschinsky (G.). — Uber den Einfluss verschiedenen Temperaturen auf die Sekretion des Thyreotropen Hormons. *Arch. Exper. Path. Pharm.*, t. 179, p. 726.

42. Leonard (S. L.), Hisaw (F. L.), Fevold (H. L.). — Pituitary hormone antagonism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 33, p. 321.

43. Martin Thales. — *C. R. Soc. de Biol.*

44. Meyer (R. K.), Gustus (E. L.). — *Science* (N. Y.), t. 81.

1936.

45. Aron (M.). — Sur le titrage biologique de la thyréo-stimuline préhypophysaire. Le « seuil des mitoses » dans la thyroïde des cobayes traités. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 123, p. 250.

46. Brandt (R.), Goldhammer (H.). — Antikörper gegen lipoïde Hormone. *Klin. Woch.*, 1936, p. 1875.

47. — Die Spezificität der gonadotropen Hormone und ihrer Antiserum. *Z. Immun. Forsch.*, t. 88, p. 79.

48. Deanesly (R.), Parkes (A. S.). — Comparative activities of compounds of the androsterone-testosterone series. *Biochem. J.*, t. 30, p. 291.

49. Eichenbaum (F.), Kindermann (V.). — Untersuchungen über die antigenen Funktionen von Hormonpräparaten. *Z. Imm. Forsch.*, t. 89, p. 498.

50. Evans (H. M.), Korpik (K.), Pencharz (R. I.). — Univ. of Californ. Public., t. I, p. 255, 257.

56. Laroche (G.), Simonet (H.). — Sur l'existence d'un pouvoir antigonadotrope dans le sérum humain. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 121, p. 416.

57. Loeser (A.). — Die Bedeutung der Hypophyse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. *Arch. Exper. Path. Pharm.*, t. 180, p. 458.

59. Oudet (P.). — Propriétés antithyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyréostimuline préhypophysaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 123, p. 1177.

60. — Rôle éventuel de la sécrétion thyroïdienne dans la mise en jeu des propriétés antithyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyréostimuline préhypophysaire. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 123, p. 1180.

61. Parkes (A. S.), Rowlands (I. W.). — Inhibition of ovulation by antigonadotropic serum. *Journ. Physiol.*, t. 87, p. 29-P.

62. — Inhibition of ovulation in the rabbit by antigonadotropic serum. *Journ. Physiol.*, t. 88.

63. Rowlands (I. W.), Parkes (A. S.). — A study of antithyrotropic activity. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, t. 120, p. 114.

64. Scowen (E. F.), Spence (A. W.). — The effect of antithyrotropic serum on the thyroïd gland of guinea pigs treated with thyrotropic hormone. *Journ. Physiol.*, t. 86, p. 109.

65. Twombly (G. H.). — Studies of the nature of antigonadotropic substances. *Endocrinology*, t. 20, p. 311.

66. Werner (S. C.). — Prolonged injections of a thyreotropic extract without development of refractoriness. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 34, p. 390.

67. — Antibody nature of refractoriness to injections of hypophyseal extracts containing thyreotropic hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 34, p. 392.

1937.

68. Aron (M.). — La spécificité des antihormones, *in* Les Hormones sexuelles, p. 333, Fondation Singer-Polignac.

69. Artemov (N. M.). — The influence of chronic homoimplantation of the pituitary body upon the genital system of female rats. Contribution to the problem of antihormones. *Bull. Biol. Med. Exper. U. R. S. S.*, t. 3, p. 642.

70. Bauer (J.), Kunewalder (E.), Schachter (F.). — Über Antihormone. *Wener Klin, Wosch.*, 1937 : I, p. 83; II,, p. 236; III, p. 399.

71. Brandt (R.), Goldhammer (H.). — Antihormone und Antikörper gegend Hormone III. Der Bau des gonadotropen Hormons und seine Beziehung zur Antihormonbildung. *Klin. Wosch.*, 1937, p. 236.

72. De Fremery (P.), Schevgrond (B.). — Inhibition of the gonadotropic activity of pregnancy urine extract by the serum of rabbits injected with an extract of male urine. *Nature*, 1937, I, 1015.

73. Demanche (R.), Laroche (G.), Simonnet (H.). — Contribution à l'étude expérimentale des sérums antigonadotropes. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 125, p. 112.

74. — Etude critique de la réaction de fixation du complément appliquée à la recherche d'antihormones dans le sang. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 125, p. 718.

75. Freund (J.). — An antiluteogenic factor in the anterior pituitary. *Nature*, 1937, I, p. 880.

76. Guyenot (E.), Held (E.), Moskowska (A.). — Accoutumance aux hormones préhypophysaires et sérums protecteurs. *Rev. suisse Zool.*, t. 44, p. 153.

77. Harrington (C. R.), Rowlands (I. W.). — Fractionation of antithyrotropic and antigonadotropic sera.

78. Katzman (D. A.), Wade (N. J.), Doisy (E. A.). — Effects of chronic implantation of rats with pituitaries of the name species. *Endocrinology*, t. 21, p. 1.

79. Loeser (A.). — Uber den Schutz der Schildrüse gegen das thyreotrope Hormon der Hypophyse. *Klin. Wosch.*, 1937, p. 788.

80. — Hyperthyreose und thyreotropes Hormon der Hypophyse. *Klin. Wosch.*, 1937, p. 913.

81. Oudet (P.). — Les propriétés antithyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyréostimuline préhypophysaire sont-elles dues à des antihormones ? *C. R. Soc. de Biol.*, t. 124, p. 1095.

82. Recherches sur les propriétés antithyréostimulantes du sang d'animaux traités durant une courte période par un extrait purifié de préhypophyse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 126, p. 710.

83. — Recherches sur les propriétés antithyréostimulantes du sang d'animaux traités longuement par des extraits bruts et des extraits purifiés de préhypophyse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 126, p. 712.

84. Parkes (A. S.), Rowlands (I. W.). — Ineffectivess in birds of antisera for mamalian, gonadotropic and thyrotropic substances. *Journ. of Physiol.*, t. 90, p. 100.

85. Picado (C.), Rotter (W.). — Précipitines naturelles antithymiques et antigonadiques du sérum de cobaye en relation avec l'évolution des glandes respectives. *Rev. franç. Endocrin.*, t. 15, p. 173.

86. Rowlands (I. W.). — The effect of antigonadotropic serum on the reproductive organs of the normal animal. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. 121, p. 317.

87. — Specificity of antisera to gonadotropic extracts. *Journ. of Physiol.*, t. 90, p. 19-P.

88. — The nature and specificity of antigonadotropic sera, *in* Les hormones sexuelles, p. 317, Fondation Singer-Polignac.

89. Rowlands (I. W.), Parkes (A. S.). — Inhibition of the gonadotropic activity of the human pituitary by antiserum. *Lancet*, 1937, p. 924.

90. Russel (J. A.). — Production of refractoriness to action of the anterior pituitary extracts in depressive oxydation of fed carbohydrates. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 37, p. 33.

91. Sulman (F.). — Does the gonadotropic hormone induce antibodies or antihormones. *Journ. Exper. Med.*, t. 65, p. 1.

92. Thompson (K. W.). — Inhability of sheep to develop antihormones to the gonadotropic hormone from sheep pituitary glands. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 35, p. 637.

93. — Non specificity of thyreotropic antihormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 35, p. 637.

94. — The augmentary factor in animal after injections of pituitary extracts. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 35, p. 640.

95. Thompson (K. W.), Cushing (H.). — Inhibition of action of pituitary hormones by animal sera. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. 121, p. 501.

96. Tyndale (H. H.), Levin (L.). — Ovarian weight responses to menopause urine injections in normal, hypophysectomised and hypophysectomised thyroxin treated immature rats. *Amer. Journ. Physiol.*, t. 120, p. 486.

97. Zondek (B.), Sulman (F.). — The antigonadotropic factor. Origin and preparation. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 36, p. 708.

98. Zondek (B.), Sulman (F.). — The antigonadotropic factor. Species specificity and organ specificity. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 36, p. 712.

99. — Mechanism of prolan-antiprolan reaction in simultaneous and unsimultaneous application of both active... *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 37.

100. — The antigonadotropic factor. Reversibility of the prolan-antiprolan effect. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 37, p. 343.

1938.

101. Collip (J. B.), Selye (H.), Williamson (J. E.). — Changés in the hypophysis and the ovaries of rats chronical treated with and anterior pituitary extract. *Endocrinology*, t. 23, p. 279.

102. Dorff (G. B.). — Antihormone studies in boys treated with anterior pituitary like hormone for genital underdevelopment. *Endocrinology*, t. 22, p. 669.

103. Gordon (A. J.), Charipper (H. A.). — Effect of splenectomy to pituitary material and the question of antihormones. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, t. 38, p. 773.

104. Kestner (O.). — Antibodies organ-specific against the anterior body of the pituitary gland. *Journ. of Physiol.*, t. 92, p. 273.

105. Oudet (P.). — Mise en évidence de propriétés antithyréostimulantes chez des lapins traités par de l'extrait de muscle. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 128, p. 89.

106. Rowlands (I. W.). — Progonadotropic sera. *Proc. Roy. Soc.*, t. 124, p. 492.

107. — Selective neutralization of the luteinizing activity of gonadotropic extracts of pituitary by antisera. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. 126, p. 76.

109. Simonnet (H.), Michel (E.). — Recherches expérimentales sur la nature des antihormones. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 129, p. 918.

110. Stern (A.), Schmitt (H. W.), Beck (J.). — Kann die Wirkung des thyroïdotropen Hormones der Hypophyse hormonal, vitaminotisch oder pharmakologisch gelehmt werden. *Endocrinology*, t. 21, p. 1.

111. Werner (S. C.). — The thyrotropic hormone and the antihormone problem. *Endocrinology*, t. 22, p. 231.

112. Young (F. G.). — The production of antisera to prolactin. *Journ. of Physiol.*, t. 92, p. 4-P.

113. — The production of antisera to preparations of prolactin containing the glycotropic (anti-insulin) factor of the anterior pituitary gland. *Biochem. Journ.*, t. 32, p. 656.

1939.

114. Chamorro (A.). — Le pouvoir synergique ou empêchant de certains extraits préhypophysaires sur le prolan. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 130, p. 1109.

115. — L'action paradoxale des mélanges de prolan et d'extrait « synergique » de lobe antérieur d'hypophyse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 130, p. 1110.

116. — Sur un extrait dépourvu d'hormones gonadotropes qui donne une action synergique avec le prolan. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 130, p. 1195.

117. Eickloff (W.). — Schilddrüse und Allergie (Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der allergischer Reaktion von Funktionsgestand der Schilddrüse). *Virch. Arch.*, t. 303, p. 480.

118. Oudet (P.). — Nouvelles recherches sur les propriétés antithyréostimulantes du sérum des lapins traités par de l'extrait de muscle. *C. R. Soc. de Biol.*

119. Rowlands (I. W.), Young (F. G.). — The capacity of pituitary preparations containing the thyrotropic hormone to induce the formation of antisera. *Journ. Physiol.*, t. 95, p. 410.

21 479 — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1941.